



HAL
open science

Étude des relations entre l'état de santé, sa prise en charge et le décès par suicide à partir du Système national des données de santé

Moussa Laanani

► **To cite this version:**

Moussa Laanani. Étude des relations entre l'état de santé, sa prise en charge et le décès par suicide à partir du Système national des données de santé. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASR016 . tel-03506263

HAL Id: tel-03506263

<https://theses.hal.science/tel-03506263>

Submitted on 2 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Étude des relations entre l'état de santé, sa prise en charge et le décès par suicide à partir du Système national des données de santé

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay

École doctorale n° 570 : Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé Publique - Épidémiologie
Unité de recherche : Inserm, CépiDc
Réfèrent : Faculté de médecine

**Thèse présentée et soutenue en visioconférence totale,
le 3 décembre 2020, par**

Moussa LAANANI

Composition du Jury

Louis JEHEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
Université des Antilles

Président

Mounia N. HOCINE

Maîtresse de conférences – HDR,
Conservatoire national des arts et métiers

Rapporteuse & Examinatrice

Maria MELCHIOR

Directrice de recherche,
Sorbonne Université

Rapporteuse & Examinatrice

Émilie LANOY

Ingénieure de recherche – HDR,
Institut Gustave Roussy

Examinatrice

Grégoire REY

Ingénieur de recherche – HDR,
Inserm

Directeur de thèse

Joël COSTE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
Université de Paris

Co-Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier très chaleureusement mes directeurs de thèse, Grégoire Rey et Joël Coste, pour la qualité de leur encadrement, la richesse de nos échanges, leur disponibilité malgré des agendas que je sais chargés, pour leur soutien, leur confiance et leur amitié durant ces quatre années de thèse. Merci à Grégoire Rey de m'avoir continuellement amené à changer de focale, et à Joël Coste de m'avoir encouragé à chercher et trouver le meilleur de moi-même.

Je remercie vivement Louis Jehel, Maria Melchior, Mounia N. Hocine et Émilie Lanoy de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse en apportant leurs expertises complémentaires à cette évaluation. Merci à Maria Melchior et Mounia N. Hocine d'avoir accepté le rôle de rapporteuses, et à Louis Jehel d'avoir accepté de présider ce jury.

J'adresse aussi mes remerciements à l'ensemble des personnes qui se sont impliquées dans les différents travaux menés au cours de cette thèse pour nos enrichissantes collaborations, et tout particulièrement à Vivian Viallon, Philippe Tuppin, Claire Imbaud, Fabrice Jollant, Claire Poulalhon, Pascale Tubert-Bitter et Sylvie Escolano.

Mes remerciements vont également aux équipes de l'école doctorale de santé publique de l'Université Paris-Saclay, notamment ses directeurs, Jean Bouyer et Florence Ménégaux, au comité de suivi et à mon tuteur Alexis Elbaz pour son soutien et ses précieux conseils.

Je tiens à remercier les personnes qui m'ont accordé leur confiance en m'accueillant dans leurs équipes et qui m'ont permis d'accomplir cette thèse en parallèle de mon activité professionnelle. Merci à Joël Coste pour ces deux années d'assistantat réalisées dans son unité à l'Hôtel Dieu, et merci à Alain Weill et Claude Gissot de m'avoir engagé comme expert santé publique au sein de leur équipe à la Cnam. Merci enfin à Mahmoud Zureik, directeur du GIS Epi-Phare, pour les efforts qu'il a déployés pour faire converger mes objectifs professionnels et mes objectifs de thèse.

J'adresse mes remerciements à mes collègues du CépiDc, de la Cnam et d'Epi-Phare. Je remercie également Panayotis Constantinou, Maryan Morel et mon « co-chef » Vincent Looten pour leur soutien au cours de nos parcours parallèles de doctorants.

Enfin, je tiens à remercier Sophie Grabar pour ces belles mais courtes années passées ensemble à l'Hôtel Dieu, Pénélope Troude pour m'avoir mis le pied à l'étrier de la santé publique et de l'épidémiologie, Éric Jouglà pour avoir co-encadré avec Grégoire Rey mes premiers travaux sur la mortalité par suicide, et enfin Philippe Jean Bousquet et Laurence Meyer pour leur précieuse amitié.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	3
Productions scientifiques issues du travail de thèse.....	9
1. Communications écrites.....	9
2. Communications orales.....	9
3. Communications affichées	9
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures.....	13
Liste des abréviations.....	15
Introduction générale.....	17
1. Le suicide, un problème de santé publique	17
2. Le suicide, un phénomène plurifactoriel.....	19
3. Liens entre état de santé et suicide	21
4. Causalité et inférence causale.....	22
5. Objectifs de la thèse	26
Chapitre 1 : La base des causes médicales de décès et le SNDS (système national des données de santé)	27
1. La base des causes médicales de décès	27
2. Les données médico-administratives du SNDS	32
3. La pseudonymisation et le chaînage des données du SNDS	34
Chapitre 2 : Étude de l'association entre cancer et suicide à partir des données des certificats de décès – Illustration des biais de collision et de déclaration impliqués dans les analyses d'association de causes de décès.....	37
1. Contexte	37
1.1. Le biais de collision.....	38
1.2. Le biais de déclaration.....	39
1.3. Objectif et organisation du chapitre	39

2.	Méthodes	41
2.1.	Méthodologie générale pour l'évaluation des associations de causes de décès, et des biais impliqués dans ces analyses	41
2.2.	Méthodologie de l'application portant sur l'association entre cancer et suicide.....	42
3.	Resultats	48
3.1.	Données observées, issues des certificats de décès	48
3.2.	Estimation de l'amplitude des biais.....	51
4.	Discussion	58
4.1.	Le biais de collision	58
4.2.	Le biais de déclaration.....	61
4.3.	Le biais de confusion non mesurée	61
4.4.	Conclusions.....	62
Chapitre 3 : Contacts avec le système de soins dans l'année qui précède le décès par suicide et pathologies prévalentes		
		65
1.	Contexte	65
2.	Méthodes	67
2.1.	Sources de données.....	67
2.2.	Population d'étude	67
2.3.	Variables et méthodes statistiques	67
3.	Résultats	74
3.1.	Description de la population d'étude.....	74
3.2.	Consultations médicales et visites aux urgences	75
3.3.	Lieu d'hospitalisation.....	83
3.4.	Pathologies prévalentes	88
4.	Discussion	91
4.1.	Contacts avec le système de soins	91
4.2.	Pathologies prévalentes	93
4.3.	Forces et limites de l'étude	94

4.4. Implications et perspectives.....	96
Chapitre 4 : Designs considérant le sujet comme son propre témoin pour l'étude du risque suicidaire déclenché à l'instauration d'un traitement médicamenteux	99
1. Contexte	99
1.1. Liens entre pathologie, médicament et suicide	99
1.2. Intérêt des designs auto-contrôlés pour l'étude du risque suicidaire déclenché à l'instauration d'un traitement médicamenteux.....	100
1.3. Objectif	102
2. La méthode cas-croisés (ou <i>case-crossover</i>)	103
2.1. Principe	103
2.2. Biais de tendance temporelle d'exposition	103
2.3. Biais d'utilisateur persistant	104
3. La méthode de la série de cas (ou <i>self-controlled case series</i>).....	107
3.1. Principe.....	107
3.2. Conditions de validité.....	108
3.3. Avantages et limites de la méthode.....	109
4. L'analyse de symétrie de séquence (ou <i>sequence symmetry analysis</i>)	111
4.1. Principe.....	111
4.2. Avantages de la méthode.....	112
4.3. Limites de la méthode	113
5. Recommandations pour l'usage des designs auto-contrôlés pour l'étude du risque suicidaire déclenché à l'instauration d'un traitement médicamenteux	114
5.1. Limites communes aux designs auto-contrôlés	114
5.2. Comparaison des designs auto-contrôlés pour l'étude du risque suicidaire déclenché à l'instauration d'un traitement médicamenteux.....	115
5.3. Conclusions.....	118
Discussion générale.....	119
Bibliographie.....	125
Annexes	141

1. Article 1 : Collider and Reporting Biases Involved in the Analyses of Cause of Death Associations in Death Certificates: an Illustration with Cancer and Suicide	141
2. Article 2 : Contacts with Health Services During the Year Prior to Suicide Death and Prevalent Conditions: A Nationwide Study.....	177

1. COMMUNICATIONS ÉCRITES

M. Laanani, C. Imbaud, P. Tuppin, C. Poulalhon, F. Jollant, J. Coste, G. Rey. Contacts with Health Services During the Year Prior to Suicide Death and Prevalent Conditions: A Nationwide Study. *Journal of Affective Disorders*, 2020, 274:174–182 (voir Annexe 2).

M. Laanani, V. Viallon, J. Coste, G. Rey. Collider and reporting biases involved in the analyses of cause of death associations in death certificates: an illustration with cancer and suicide. *Population Health Metrics* (En cours d'évaluation) (voir Annexe 1).

2. COMMUNICATIONS ORALES

M. Laanani, C. Imbaud, P. Tuppin, C. Poulalhon, F. Jollant, J. Coste, G. Rey. Contacts with health services during the year prior to suicide death in France (2013-2015). *World Congress on Public Health – Rome, Italy, October 12 to October 16, 2020*.

M. Laanani, V. Viallon, J. Coste, G. Rey. Collider and Reporting Biases Involved in Analyses of Causes of Death Associations in Death Certificates: an Illustration with Cancer and Suicide? *International meeting on multiple cause-of-death analysis – Paris, May 27, 2019*.

M. Laanani, P. Tuppin, J. Coste, G. Rey. Pathologies et contacts avec le système de soin des personnes décédées par suicide, à partir des données du SNDS (2012-2015) – Protocole d'étude. *Observatoire national du suicide, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), Ministère des Solidarités et de la Santé – Paris, le 20 novembre 2018*.

3. COMMUNICATIONS AFFICHÉES

M. Laanani, V. Viallon, J. Coste, G. Rey. Collider and Reporting Biases Involved in Analyses of Causes of Death Associations in Death Certificates: an Illustration with Cancer and Suicide? *European Causal Inference Meeting – Bremen, Germany, March 27 to March 29, 2019*.

M. Laanani, V. Viallon, J. Coste, G. Rey. Association Between Cancer and Suicide Causes of Death in Death Certificates (France, 2000-2013). *European Congress of Epidemiology – Lyon, France, from July 4 to July 6, 2018*.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Codes CIM-10 de suicide.....	30
Tableau 2 : Codes CIM-10 utilisés pour définir le cancer	44
Tableau 3 : Caractéristiques de la population d'étude (données issues de certificats de décès, France, 2000-2013)	48
Tableau 4 : Odds ratios de suicide selon la localisation cancéreuse dans les données de mortalité observées et simulées, et estimation de l'amplitude des biais.....	50
Tableau 5 : Caractéristiques des populations simulées	52
Tableau 6 : Odds ratios de suicide selon la localisation cancéreuse chez les hommes, dans les données de mortalité observées et simulées, et estimation de l'amplitude des biais.....	56
Tableau 7 : Odds ratios de suicide selon la localisation cancéreuse chez les femmes, dans les données de mortalité observées et simulées, et estimation de l'amplitude des biais.....	57
Tableau 8 : Algorithmes de la cartographie des pathologies et des patients utilisés dans cette étude	70
Tableau 9 : Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude (N=19 144), selon les informations issues des certificats de décès	74
Tableau 10 : Consultations médicales et visites aux urgences dans l'année précédant le décès par suicide.....	76
Tableau 11 : Consultations médicales et visites aux urgences dans l'année précédant le décès par suicide, ou l'hospitalisation en secteur MCO pour tentative de suicide fatale.....	77
Tableau 12 : Consultations médicales et visites aux urgences dans l'année précédant le décès par suicide par groupe d'âge, chez les hommes.....	79
Tableau 13 : Consultations médicales et visites aux urgences dans l'année précédant le décès par suicide par groupe d'âge, chez les femmes.....	81
Tableau 14 : Mode de sortie selon le lieu d'hospitalisation pour les individus hospitalisés le jour du décès.....	85
Tableau 15 : Pathologies prévalentes dans la population d'étude (N=19 144), ratios standardisés de prévalence (SPR) par rapport à la population générale, et nombres annuels attribuables de décès par suicide en France	89

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Taux de personnes âgés de 15 ans et plus décédées suicide en 2012 selon le sexe et l'âge en France métropolitaine.....	18
Figure 2 : Taux de patients âgés de 10 ans et plus hospitalisés à la suite d'une tentative de suicide en 2012 selon le sexe et l'âge en France métropolitaine.....	18
Figure 3 : Exemple de l'étude du lien entre suicide et chômage	19
Figure 4 : Modèle international du certificat médical de décès (OMS, 1980)	28
Figure 5 : Volet médical du certificat de décès français.....	31
Figure 6 : Diagramme acyclique orienté (DAG) représentant le processus causal sous-jacent dans les études basées sur les données de causes multiples de décès.....	39
Figure 7 : Diagramme acyclique orienté (DAG) représentant le processus causal sous-jacent dans l'application portant sur l'association entre cancer et suicide	43
Figure 8 : Modèle multi-état utilisé pour la simulation de données de décès chez des individus âgés de 15 ans et plus.....	45
Figure 9 : Amplitude des biais de collision et de déclaration, selon la localisation cancéreuse	55
Figure 10 : Diagramme acyclique orienté (DAG) représentant le processus causal sous-jacent dans le « paradoxe du poids de naissance » (<i>birth weight paradox</i>)	59
Figure 11 : Diagramme acyclique orienté (DAG) représentant le processus causal sous-jacent dans le « paradoxe de l'obésité » (<i>obesity paradox</i>).....	60
Figure 12 : Lieux d'hospitalisation journaliers de la population d'étude durant les 6 mois précédant le décès par suicide (N=19 144)	84
Figure 13 : Lieux d'hospitalisation journaliers de la population d'étude durant les 6 mois précédant le décès par suicide, ou l'hospitalisation en secteur MCO pour tentative de suicide fatale (N=19 144) .	84
Figure 14 : Lieux d'hospitalisation journaliers de la population d'étude durant les 6 mois précédant le décès par suicide, selon l'âge et le sexe	86
Figure 15 : Représentation graphique des trois principaux designs auto-contrôlés	102
Figure 16 : Biais d'utilisateur persistant dans la méthode cas-croisés pour l'étude de l'impact d'expositions médicamenteuses chroniques	105
Figure 17 : Définition des périodes cas et témoin dans l'étude de Björkenstam et al.	106
Figure 18 : Découpage de la période à risque dans une étude basée sur un design SCCS (illustration de l'étude de (Smeeth et al. 2004)).....	107
Figure 19 : Exemple de design SCCS tenant compte d'une période pré-exposition	110
Figure 20 : Principe de l'analyse de symétrie de séquence	112

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALD : affection de longue durée

ATC : anatomique, thérapeutique et chimique (*anatomical, therapeutic, chemical*)

ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

BCMD : base des causes médicales de décès

CCO : *case-crossover* (méthode cas-croisés)

CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

Cerees : Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

CIM-10 : Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, dixième révision

Cnam : Caisse nationale de l'Assurance Maladie

Cnil : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CNSA : Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie

Covid-19 : maladie à coronavirus 2019 (*coronavirus disease 2019*)

CTC : *case-time-control*

DAG : diagramme acyclique orienté (*directed acyclic graph*)

DCIR : Datamart de consommation inter-régimes

Drees : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

EDP : Échantillon démographique permanent

Ehpad : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

HAD : hospitalisation à domicile

HDH : *Health Data Hub* (Plateforme des données de santé)

HDR : Habilitation à diriger des recherches

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IQR : intervalle interquartile (*interquartile range*)

MCO : médecine, chirurgie, obstétrique

MDPH : maisons départementales des personnes handicapées

MSA : Mutualité sociale agricole

NIR : numéro d'inscription au répertoire

OMS : Organisation mondiale de la santé
OR : *odds ratio* (rapport de cotes)
PA : part attribuable
PE : prévalence d'exposition
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
PSY : secteur psychiatrique
RNIPP : Répertoire national d'identification des personnes physiques
RR : risque relatif
RSI : Régime social des indépendants
SCCS : *self-controlled case series* (méthode de la série de cas)
SLM : section locale mutualiste
SNC : système nerveux central
SNCF : Société nationale des chemins de fer
SNDS : Système national des données de santé
Sniiram : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie
SPR : ratio standardisé de prévalence (*standardized prevalence ratio*)
SSA : *sequence symmetry analysis* (analyse de symétrie de séquence)
SSR : soins de suite et de réadaptation
TS : tentative de suicide
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

1. LE SUICIDE, UN PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

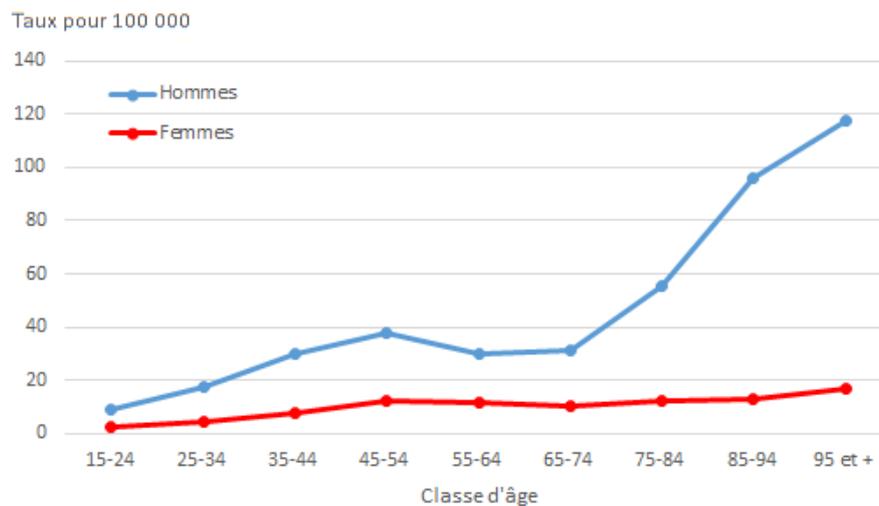
Le suicide a été défini par le sociologue Émile Durkheim comme « tout cas de mort qui résulte directement ou indirectement d'un acte positif ou négatif, accompli par la victime elle-même et qu'elle savait devoir produire ce résultat » (Durkheim 1897). Ces morts volontaires constituent un problème de santé publique majeur, représentant 1,4% de l'ensemble des décès dans le monde, avec 793 000 suicides recensés en 2016, sur 56 874 000 décès toutes causes (OMS 2020). Le fardeau économique des décès par suicides a été estimé en France à plus de 8 milliards d'euros en 2009 en coûts directs (liés à la prise en charge sanitaire notamment) et indirects (liés à la perte de productivité suite au décès) pour la société (Vinet et al. 2014). En 2016, 8 580 suicides ont été dénombrés en France sur 591 357 décès toutes causes confondues (Boulat et al. 2019; CépiDc-Inserm 2020). Le pays apparaît avec l'une des plus fortes mortalités par suicide d'Europe (Eurostat 2020), bien que les comparaisons internationales de taux de mortalité par suicide soient difficiles, cet indicateur dépendant fortement des règles de certification en vigueur dans chaque pays (Jougla et al. 2001). Le taux de mortalité par suicide est sous-estimé d'environ 10% en France du fait de la sous-déclaration de cette cause de décès sur les certificats (Aouba et al. 2011).

En 2012, 75% des suicides en France sont survenus chez des hommes, avec un taux brut de suicide qui augmente progressivement chez l'homme jusqu'à 38 pour 100 000 habitants entre 45 et 54 ans. Ce taux diminue ensuite avant d'augmenter fortement à partir de 75 ans jusqu'à 117 décès pour 100 000 habitants chez les 95 ans et plus. Chez les femmes, le pic de mortalité par suicide est atteint entre 45 et 54 ans (12 décès pour 100 000). Le taux diminue ensuite et augmente à nouveau à partir de 80 ans, mais de manière beaucoup moins forte que chez les hommes pour atteindre 17 pour 100 000 chez les 95 ans et plus (CépiDc-Inserm 2020). Le risque de décès par suicide est donc particulièrement élevé chez les hommes âgés (voir Figure 1).

Les tentatives de suicide représentent un point de repère pour identifier les personnes à risque de décès par suicide, et initier une prise en charge préventive (comme le dispositif Vigilans mis en place par le CHRU de Lille (Duhem et al. 2018)). Les hospitalisations pour tentative de suicide concernent majoritairement les femmes (62% des patients hospitalisés pour tentative de suicide en France en 2012), avec un pic à près de 40 patientes pour 10 000 entre 15 et 19 ans, qui retombe rapidement à moins de 25 pour 10 000 entre 20 et 24 ans. Ce taux se remet à croître entre 35 et 49 ans, puis rediminue jusqu'aux âges les plus élevés. Chez les hommes, le taux d'hospitalisation pour tentative de suicide augmente régulièrement jusqu'à 40 à 44 ans pour atteindre 20 patients pour 10 000, puis

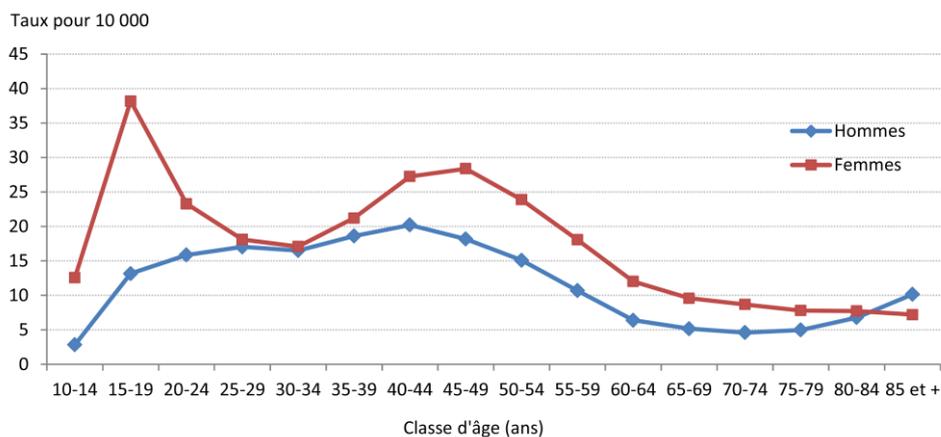
diminue pour croître à nouveau légèrement à partir de 80 ans (Chan Chee et Paget 2017). Les tentatives de suicide concernent donc plus fréquemment des femmes jeunes (voir Figure 2). Ainsi, bien que les antécédents de tentative de suicide constituent un facteur de risque majeur de décès par suicide largement reconnu (Cavanagh et al. 2003; Hawton et van Heeringen 2009), les différences de distribution des deux phénomènes indiquent que les tentatives ne peuvent constituer le seul point d'appel pour la prévention des suicides.

Figure 1 : Taux de personnes âgées de 15 ans et plus décédées suicide en 2012 selon le sexe et l'âge en France métropolitaine



Données : CépiDc-Inserm

Figure 2 : Taux de patients âgés de 10 ans et plus hospitalisés à la suite d'une tentative de suicide en 2012 selon le sexe et l'âge en France métropolitaine

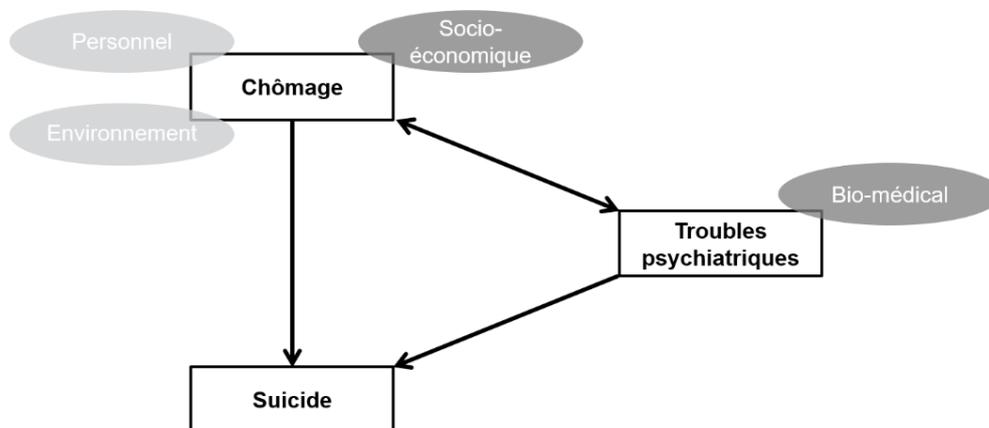


Données : ATIH, analyses Santé publique France ; Souce : (Chan Chee et Paget 2017)

2. LE SUICIDE, UN PHÉNOMÈNE PLURIFACTORIEL

Le suicide reste néanmoins un événement rare d'un point de vue statistique, nécessitant le recours à de très larges bases de données pour pouvoir être étudié finement. Cela est d'autant plus vrai qu'il s'agit d'un phénomène pouvant être influencé par un nombre particulièrement important de facteurs (Hawton et van Heeringen 2000; Franklin et al. 2017). En effet, le suicide peut dépendre de facteurs personnels et/ou environnementaux, bio-médicaux et/ou socio-économiques, ces facteurs pouvant interagir les uns avec les autres.

Figure 3 : Exemple de l'étude du lien entre suicide et chômage



Prenons l'exemple de l'étude du lien entre chômage et suicide (voir Figure 3). Le chômage peut avoir un impact sur le suicide à la fois à l'échelle individuelle (personnelle) et à l'échelle collective (environnementale). Les chômeurs sont, à l'échelle individuelle, plus à risque de suicide que les actifs en emploi (Blakely, Collings, et Atkinson 2003; Cohidon et al. 2010; Debout, Fourquet, et Merceron 2016), et on observe, à l'échelle populationnelle, une augmentation du taux de suicide lorsque le taux de chômage augmente dans la population générale (Chang et al. 2013; Laanani et al. 2015). Ces éléments individuels et environnementaux ne sont pas indépendants : des études ont montré que, bien que le taux de suicide chez les chômeurs reste supérieur à celui des personnes en emploi, celui-ci diminue pendant les périodes de récession économique parmi les chômeurs, puis augmente pendant les périodes de reprise économique, et inversement chez les personnes ayant un emploi (Crombie 1990; Yip et Caine 2011). De même, le chômage d'un individu, caractéristique socio-économique, n'est pas indépendant de sa santé mentale, caractéristique bio-médicale : le chômage peut favoriser la survenue de troubles psychiatriques (par crainte de la perte d'emploi (Melchior et al. 2007)), et les troubles psychiatriques peuvent favoriser le chômage (Blakely et al. 2003; Milner, Page, et Lamontagne

2013). La souffrance mentale peut ainsi jouer un rôle de facteur de confusion ou de médiateur dans la relation entre chômage et suicide.

Ainsi, la survenue d'un suicide est généralement plurifactorielle. La conjonction de plusieurs facteurs et leur intensité peut expliquer l'apparition d'un mal-être psychologique intense, entraînant le développement d'idées suicidaires, puis de comportements suicidaires, et enfin la survenue du suicide (Hawton et van Heeringen 2000). Les multiples facteurs restent donc à démêler compte tenu de leur forte intrication, comme c'est le cas dans la relation entre état de santé et suicide.

3. LIENS ENTRE ÉTAT DE SANTÉ ET SUICIDE

Les facteurs bio-médicaux, pathologies psychiatriques ou physiques (somatiques) présentes chez un individu, jouent donc un rôle important dans la survenue des événements suicidaires (Singhal et al. 2014). En 2014, les associations SOS Amitié et Suicide Écoute ont réalisé des études sur les causes de souffrance évoquées par les appelants suicidaires. Les maladies physiques représentaient 5 à 15% des causes de souffrance évoquées, une proportion comparable à celle du chômage chez les hommes, et à celle des violences sexuelles ou physiques chez les femmes. Ces études portaient respectivement sur 11 194 et 2 033 appels de personnes suicidaires, avec environ deux fois plus de femmes que d'hommes dans les deux cas (Observatoire national du suicide 2016). Ces enquêtes, menées à partir des appels de personnes ayant des idées suicidaires, retrouvent un ratio homme/femme inférieur à 1, correspondant davantage à l'épidémiologie des tentatives de suicide qu'à celle des décès par suicide.

Les pathologies psychiatriques (troubles dépressifs, anxieux...) peuvent se compliquer de processus suicidaires (idées suicidaires, pouvant être suivies de comportements suicidaires, puis d'un décès par suicide) (Hawton et van Heeringen 2009). En France, la prévalence des troubles psychiatriques codés parmi les diagnostics d'hospitalisation des séjours en MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) pour tentative de suicide a été estimée entre 2008 et 2017 à 59% chez les femmes et 64% chez les hommes, les pathologies les plus fréquentes étant la dépression, les troubles mentaux et du comportement liés à l'alcool et les troubles anxieux (Chan Chee 2019). Pour les pathologies somatiques (les cancers notamment (Fang et al. 2012; Walker et al. 2008)), la maladie peut impacter de manière importante la qualité de vie de l'individu, favorisant des processus suicidaires, et ainsi des décès par suicide. Des troubles psychiatriques peuvent ainsi compliquer les maladies somatiques, et constituer une étape vers la survenue de processus suicidaires. Les maladies somatiques peuvent également survenir chez des individus souffrant de troubles psychiatriques, et favoriser le déclenchement de processus suicidaires. Les traitements médicamenteux, psychotropes ou non psychotropes, peuvent également être l'origine de processus suicidaires et de suicides (Qato, Ozenberger, et Olfson 2018). L'étude du risque suicidaire d'un médicament peut être particulièrement délicate lorsque la pathologie traitée a un impact fort sur la qualité de vie des individus (Droitcourt et al. 2019).

4. CAUSALITÉ ET INFÉRENCE CAUSALE

L'épidémiologie analytique a pour objectif l'identification des causes d'un phénomène, à partir de données mesurées dans une population concernant le phénomène étudié (dit « événement »), et des causes potentielles (dites « expositions » ou « traitements ») (Rothman, Lash, et Greenland 2012). La situation idéale pour déterminer cette « causalité » est de pouvoir tirer au sort l'exposition pour chaque individu d'une population d'étude. Ainsi, la randomisation, si elle est correctement effectuée et que la taille de la population d'étude est suffisante, permet de distribuer toutes les caractéristiques des individus de manière équivalente entre les groupes comparés. L'éventuelle différence de survenue de l'événement observée entre les groupes peut alors être attribuée à la différence d'exposition, si l'aveugle au sujet de l'exposition a bien été maintenu tout au long de l'étude, si les perdus de vue parmi les participants étaient répartis de manière équivalente au cours de l'étude entre les groupes comparés, et si l'adhérence au traitement (exposition) était, elle aussi, similaire entre les groupes. La démonstration de l'efficacité des traitements médicamenteux, par exemple, s'appuie sur ce type d'expérimentation. Cependant, même lorsque cette démonstration de causalité est parfaite, elle ne peut s'appliquer qu'à la population d'étude. Lorsque l'on s'intéresse à une autre population cible, il faut chercher à déterminer dans quelle mesure la démonstration de la causalité peut s'appliquer à la population d'intérêt (Hernán 2019).

Dans certaines situations, cette démarche de randomisation est impossible sur le plan technique : on ne peut pas randomiser à l'échelle des individus une exposition telle qu'une organisation particulière des maternités pour évaluer son impact sur les issues de grossesse par exemple. Cette démarche peut également être impossible sur le plan éthique. Un exemple amusant de cette impossibilité éthique porte sur l'évaluation de l'intérêt du port du parachute pour la prévention du décès en sautant d'avion (Smith et Pell 2003; Yeh et al. 2018). Un exemple plus concret est celui de l'évaluation des effets indésirables des traitements médicamenteux. Les phases d'évaluation des médicaments portent d'abord sur la dangerosité des produits. Ainsi, les produits trop dangereux n'atteignent pas la phase ultérieure d'évaluation de leur efficacité. Les essais contrôlés randomisés réalisés à cette phase d'évaluation sont construits pour démontrer l'efficacité des produits, et les effectifs de leurs populations d'étude sont généralement trop faibles pour mettre en évidence des différences de risque d'effets indésirables. Une fois l'efficacité démontrée, il devient peu éthique de soumettre des patients à la randomisation d'un traitement efficace pour évaluer son éventuelle dangerosité, d'autant que cela nécessiterait de randomiser des effectifs larges d'individus, les effets indésirables étant censés être rares pour permettre la mise sur le marché du produit.

Dans ces situations où la randomisation est impossible, les épidémiologistes s'appuient sur des données observationnelles, telles que des données d'enquêtes, de cohortes, de registres, ou des remboursements de soins (bases médico-administratives). Sans randomisation possible, seules des associations statistiques entre expositions et événement peuvent être mises en évidence. Néanmoins, un certain nombre d'outils sont disponibles pour aider à sortir du simple constat de corrélations et de la prédiction statistique pour inférer des relations causales à partir de données observationnelles. Au-delà de la lutte contre les différentes sources de biais de sélection, de mesure, et de confusion, des critères de causalité comme ceux de Bradford Hill (force de l'association, relation dose-effet, temporalité, plausibilité biologique...), élaborés grâce à une étude mettant en évidence le lien causal entre tabagisme et cancer du poumon, constituent un premier outil pour discuter le caractère causal des associations mises en évidence à partir de données observationnelles (Hill 1965).

D'autres approches reposent sur les méthodes « d'inférence causale » (Hernán et Robins 2020; Pearl et Mackenzie 2018). L'inférence causale constitue un champ scientifique commun à l'épidémiologie, à la statistique, à l'économie, à la sociologie et à l'informatique entre autres visant à « identifier et estimer des effets causaux dans les populations, c'est-à-dire des quantités numériques qui mesurent les changements dans la distribution d'un événement dans le cadre de différentes interventions [...], avec l'objectif d'aider les décideurs à prendre les meilleures décisions » (Hernán et Robins 2020). Ainsi, alors que la causalité est un concept binaire, l'inférence causale a pour objectif de mesurer l'amplitude des relations causales.

L'inférence causale repose sur la comparaison de ce que l'on observe chez les individus dans le monde réel (qui ont reçu une certaine valeur d'une exposition considérée) et de ce qui se serait passé chez ces mêmes individus dans un monde dit « contrefactuel », où ces individus auraient reçu l'autre valeur de l'exposition. On déduit qu'une relation causale existe lorsque, dans le monde contrefactuel, la cause ne se produit pas et l'effet se produit moins fréquemment (et inversement : lorsque, contrairement à ce que l'on observe dans le monde réel, la cause se produit et l'effet se produit plus fréquemment). Ce raisonnement contrefactuel repose sur trois hypothèses dites « conditions d'identifiabilité » :

- La cohérence (ou consistance, *consistency*) : les valeurs de l'exposition étudiée correspondent à des interventions bien définies, qui elles-mêmes correspondent aux valeurs de l'exposition disponibles dans les données (l'événement observé dans le monde réel pour un individu ayant le niveau d'exposition reçu, correspond à l'événement qui aurait été observé dans le monde contrefactuel pour ce même individu si une intervention avait fixé le niveau de l'exposition à celui reçu dans le monde réel) (Cole et Frangakis 2009) ;

- L'interchangeabilité (ou échangeabilité, *exchangeability*) : la probabilité conditionnelle de recevoir chaque valeur de l'exposition ne dépend que des covariables mesurées (cette hypothèse n'est pas vérifiable à partir de données observationnelles) (Greenland et Robins 1986) ;
- La positivité (*positivity*) : la probabilité de recevoir chaque valeur de l'exposition conditionnée par les covariables mesurées est positive, c'est-à-dire supérieure à zéro (il existe, pour chaque combinaison de covariables possible, au moins une observation disponible) (Westreich et Cole 2010).

Ce raisonnement contrefactuel peut s'appuyer sur les modèles graphiques que sont les diagrammes acycliques orientés (ou graphes acycliques dirigés, DAG pour *directed acyclic graphs*) (Greenland, Pearl, et Robins 1999). Un DAG représente un événement et ses causes potentielles. Les relations causales entre ces différentes variables (nœuds) sont représentées par des flèches unidirectionnelles, dont la direction indique le sens de la causalité. L'absence de flèche renseigne sur l'absence de lien causal direct connu entre deux nœuds. Les DAG sont acycliques, et ne permettent donc ni de revenir à un même nœud en empruntant un chemin causal (une variable ne peut pas être sa propre cause), ni de représenter une causalité bidirectionnelle entre deux nœuds. La structure des DAG est généralement déterminée *a priori* par l'expertise humaine, mais peut également être identifiée sans *a priori*, par apprentissage statistique (Kalisch et Bühlmann 2007). À partir de la structure d'un DAG, on peut déterminer si l'effet causal d'une variable sur un événement peut être identifié et estimé à partir des données observées. Certains raisonnements présentés dans la suite de ce manuscrit s'appuieront sur des DAG.

Si le DAG confirme que la relation causale peut être identifiée, il reste à estimer son amplitude. Cette estimation peut reposer sur des modèles de régression habituels (tels que la régression logistique) et, lorsque les facteurs de confusion sont nombreux, celle-ci peut faire appel à d'autres méthodes telles que le score de propension (Rosenbaum et Rubin 1983). Le score de propension désigne la probabilité, pour un individu donné, d'être exposé au traitement à l'étude, sachant ses caractéristiques. Ce score est estimé par un modèle dit « modèle de traitement », qui peut être un modèle de régression logistique par exemple, ajustant sur les facteurs de confusion entre l'exposition et l'événement. Ainsi, le modèle de traitement n'a pas vocation à prédire parfaitement l'exposition, mais plutôt à assurer l'interchangeabilité des groupes comparés (Hernán et Robins 2020). L'objectif de ce score est donc de créer des groupes identiques en termes de caractéristiques, et ne différant que par leur exposition. Le score de propension peut être utilisé selon plusieurs approches :

- L'ajustement sur ce score dans un modèle de régression,

- La stratification des analyses sur ce score,
- L'appariement des sujets exposés et non-exposés sur ce score,
- La pondération par l'inverse de la probabilité de traitement.

Ces méthodes ne peuvent néanmoins prendre en compte que les facteurs de confusion mesurés ; de la confusion résiduelle peut ainsi persister. Pour les travaux s'appuyant sur des bases de données massives telles que les données de remboursement de soins, des scores de propension à haute dimension ont été proposés (Schneeweiss et al. 2009), permettant la prise en compte de facteurs de confusion inconnus mais mesurés, voire dans une certaine mesure des facteurs de confusion non mesurés par des proxys (variables de substitution) plus ou moins parfaits de ces facteurs non mesurés.

5. OBJECTIFS DE LA THÈSE

L'objectif général de la thèse était d'étudier, en population générale, les liens entre état de santé et mortalité par suicide. Les travaux se sont entre autres appuyés sur les approches d'inférence causale précédemment présentées, ainsi que sur la mise en place récente du Système national des données de santé (SNDS), par la loi de modernisation de notre système de santé de 2016 (Code de la santé publique 2016). Le SNDS permet le chaînage en routine des données exhaustives issues des certificats médicaux de décès, aux données de remboursements de soins de ville et de soins hospitaliers par l'Assurance Maladie. Cet appariement offre ainsi la possibilité d'étudier les liens entre état de santé et mortalité par suicide à l'échelle de la population française.

Après avoir décrit les principales caractéristiques des données constitutives du SNDS (Chapitre 1), nous aborderons les trois travaux conduits dans le cadre de cette thèse. Le premier volet (Chapitre 2) a pour objectif d'étudier l'association entre cancer et suicide à partir des seules données issues des certificats de décès, et d'évaluer dans quelle mesure ces associations de causes de décès peuvent être extrapolées à la population générale. À partir de cet exemple, des recommandations méthodologiques générales sont proposées pour l'analyse des données de causes multiples de décès. Le deuxième volet (Chapitre 3) a pour objectif, à partir des données de certificats de décès chaînées aux données de consommation de soins de ville et d'hospitalisations, de décrire les contacts avec le système de soins au cours de l'année précédant le décès par suicide, et de comparer la prévalence des pathologies mentales et physiques au moment du décès chez ces personnes à celle de la population générale. Le troisième volet (Chapitre 4) a pour objectif de présenter les avantages et inconvénients des principaux designs *self-controlled*, ou « auto-contrôlés » (considérant le cas comme son propre témoin) pour étudier, à partir de bases médico-administratives comme le SNDS, le déclenchement d'un risque de décès par suicide à l'instauration d'un traitement médicamenteux. Enfin, nous concluons par une discussion générale.

CHAPITRE 1 : LA BASE DES CAUSES MÉDICALES DE DÉCÈS ET LE SNDS (SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ)

1. LA BASE DES CAUSES MÉDICALES DE DÉCÈS

Les données nationales sur les causes médicales de décès sont largement utilisées pour décrire la santé des populations (WHO 2020). Ces données sont exhaustives (la certification médicale des décès est obligatoire dans la plupart des pays industrialisés) et collectées de manière standardisée à travers les pays selon des règles préconisées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), permettant ainsi des comparaisons internationales (AbouZahr et al. 2015). Elles sont extraites des certificats médicaux de décès où les médecins certificateurs¹ décrivent le « processus morbide », c'est-à-dire l'enchaînement causal des états morbides (maladies et traumatismes) ayant mené au décès.

L'OMS a établi la structure du certificat médical international de décès en deux parties (Figure 4) :

- La partie I est consacrée à la description de l'enchaînement causal des événements qui ont directement conduit au décès ;
- La partie II est consacrée à la déclaration des états morbides importants qui peuvent avoir contribué au décès, mais qui ne sont pas impliqués dans la séquence des événements qui ont directement conduit au décès.

¹ Dans les pays anglo-saxons, les certificats de décès sont établis, pour les morts non naturelles, par des *coroners*, qui sont des officiers publics (médecins, avocats ou notaires) chargés d'enquêter sur les morts violentes afin d'en déterminer la cause (suicide, homicide ou accident).

Figure 4 : Modèle international du certificat médical de décès (OMS, 1980)

CAUSE DU DÉCÈS		Intervalle approximatif entre le début du processus morbide et le décès
I		
<i>Maladie ou affection morbide ayant directement provoqué le décès*</i>		
a)	due à (ou consécutive à)
Antécédents		
<i>Affections morbides ayant éventuellement conduit à l'état précité, l'affection morbide initiale étant indiquée en dernier lieu</i>		
b)	dues à (ou consécutives à)
c)
II		
<i>Autres états morbides importants ayant contribué au décès, mais sans rapport avec la maladie ou avec l'état morbide qui l'a provoqué</i>		
.....	
.....	
.....	

** Il ne s'agit pas ici du mode de décès, par exemple : défaillance cardiaque, syncope, etc., mais de la maladie, du traumatisme ou de la complication qui a entraîné la mort.*

L'OMS définit la *cause initiale de décès* comme « la maladie ou le traumatisme qui a déclenché l'évolution morbide conduisant directement au décès, ou les circonstances de l'accident ou de la violence qui ont entraîné le traumatisme mortel » (OMS 2008). La cause initiale de décès est celle retenue pour établir les statistiques nationales de mortalité par cause. La sélection de la cause initiale est effectuée soit de manière automatique par un logiciel (en France, ce logiciel se nomme Iris (Johansson et Pavillon 2005)), soit après expertise d'un codeur médical (ou « nosologiste ») pour les cas les plus complexes. Cette sélection répond à plusieurs règles édictées par l'OMS dans la dixième révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) (OMS 2008).

Nous rapportons ici les grands principes des règles en vigueur jusqu'en 2015, avant d'être mises à jour en 2016. Les données exploitées dans le cadre des travaux de cette thèse répondaient aux règles présentées ici. La règle principale, appelée « Principe général », stipule que « lorsque plus d'une affection est notée sur le certificat, l'affection mentionnée seule à la dernière ligne utilisée de la partie I » (c'est-à-dire la première affection mentionnée dans l'enchaînement causal ayant conduit directement au décès) « ne doit être choisie [comme cause initiale de décès] que si elle a pu donner naissance à toutes les autres affections mentionnées aux lignes précédentes » (c'est-à-dire aux affections suivantes dans l'enchaînement causal des événements morbides ayant conduit au décès).

Si le Principe général ne s'applique pas, les Règles 1 et 2 stipulent que la cause première de l'enchaînement aboutissant à la cause immédiate du décès, c'est-à-dire à l'affection mentionnée en premier lieu sur le certificat, doit être sélectionnée comme cause initiale de décès. Enfin, la Règle 3

stipule que « lorsque l'affection choisie par application du Principe général ou des Règles 1 ou 2 est manifestement une conséquence directe d'une autre affection mentionnée, que ce soit dans la partie I ou dans la partie II », cette affection doit être sélectionnée comme cause initiale de décès. Par exemple, les causes externes de décès (suicides, homicides et accidents) ou, dans une moindre mesure, la maladie due à l'infection à VIH peuvent relever de la Règle 3 et être retenues en cause initiale de décès lorsqu'elles sont mentionnées en partie II.

Outre les règles de certification médicale des décès et de sélection de la cause initiale de décès, l'OMS définit dans la CIM-10 une liste de codes diagnostiques de pathologies, traumatismes, et autres événements de santé, utilisée pour le codage des causes médicales de décès. Les codes diagnostiques des décès par suicide sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Codes CIM-10 de suicide

Code CIM-10	Libellé
X60	Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits
X61	Auto-intoxication par des antiépileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs
X62	Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs
X63	Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits
X64	Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et exposition à ces produits, autres et sans précision
X65	Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool
X66	Auto-intoxication par des solvants organiques et des hydrocarbures halogénés et leurs émanations et exposition à ces produits
X67	Auto-intoxication par d'autres gaz et émanations et exposition à ces produits
X68	Auto-intoxication par des pesticides et exposition à ces produits
X69	Auto-intoxication par des produits chimiques et substances nocives et exposition à ces produits, autres et sans précision
X70	Lésion auto-infligée par pendaison, strangulation et suffocation
X71	Lésion auto-infligée par noyade et submersion
X72	Lésion auto-infligée par décharge d'une arme de poing
X73	Lésion auto-infligée par décharge de fusil, de carabine et d'arme de plus grande taille
X74	Lésion auto-infligée par décharge d'armes à feu, autres et sans précision
X75	Lésion auto-infligée par utilisation de matériel explosif
X76	Lésion auto-infligée par exposition à la fumée, au feu et aux flammes
X77	Lésion auto-infligée par exposition à la vapeur d'eau, à des gaz et objets brûlants
X78	Lésion auto-infligée par utilisation d'objet tranchant
X79	Lésion auto-infligée par utilisation d'objet contondant
X80	Lésion auto-infligée par saut dans le vide
X81	Lésion auto-infligée en sautant ou en se couchant devant un objet en mouvement
X82	Lésion auto-infligée par collision d'un véhicule à moteur
X83	Lésion auto-infligée par d'autres moyens précisés
X84	Lésion auto-infligée par un moyen non précisé
Y87.0	Séquelles d'une lésion auto-infligée

CIM-10 : Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes.

En France, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est en charge depuis 1968 de la production de la statistique sur les causes médicales de décès (article L.2223-42 (Code général des collectivités territoriales 1968)). Cette mission est assurée par une unité de service de l'Inserm : le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc). Lorsque le certificat de décès n'est pas transmis au CépiDc (suite à un obstacle médico-légal par exemple), le CépiDc récupère les informations non médicales d'État civil concernant le décès auprès de l'Insee (Richaud-Eyraud, Gigonzac, et al. 2018). Ainsi, tous les décès survenus sur le territoire français sont renseignés dans la base du CépiDc (Rey 2016). Depuis 2016, le CépiDc transmet à la Caisse nationale de l'Assurance

Maladie (Cnam) les données de causes médicales de décès (cause initiale et causes associées de décès, et données socio-démographiques présentes sur le certificat, voir Figure 5) pour intégration au SNDS (Code de la santé publique 2016).

Figure 5 : Volet médical du certificat de décès français

A remplir et à clore par le Médecin

Renseignements confidentiels

Code Postal :	Commune de décès :	Date de décès :	<input type="checkbox"/> Sexe masculin <input type="checkbox"/> Sexe féminin
Code Postal :	Commune de domicile :	Date de naissance :	

Causes du décès

PARTIE I Maladie(s) ou affection(s) morbide(s) ayant directement provoqué le décès *
La dernière ligne remplie doit correspondre à la cause initiale.

Intervalle entre le début du processus morbide et le décès (heures, jours, mois ou ans)

a) _____

due à ou consécutive à : b) _____

due à ou consécutive à : c) _____

due à ou consécutive à : d) _____

* Il s'agit de la maladie, du traumatisme, de la complication ayant entraîné la mort (et non du mode de décès, ex. : syncope, arrêt cardiaque...)

PARTIE II Autres états morbides, facteurs ou états physiologiques (grossesse...) ayant contribué au décès, mais non mentionnés en Partie I

Informations complémentaires

• Le décès est-il survenu pendant une grossesse (à déclarer, même si cet état n'a pas contribué à la mort) ou moins d'un an après ? Oui Non

Dans ce dernier cas, intervalle entre la fin de cette grossesse et le décès : Mois Jours

• En cas d'accident, préciser le lieu exact de survenue (voie publique, domicile...) : _____

S'agit-il d'un accident du travail (ou présumé tel) ? : Oui Non Sans précision

Autopsie : une autopsie a-t-elle été ou sera-t-elle pratiquée ? Non Oui, résultat disponible

Oui, résultat non disponible

Lieu du décès :

Logement ou Domicile Établissement public de santé Établissement privé de santé

Maison de retraite Voie publique Autre lieu

Signature (Nom lisible) et Cachet

Exemples	I. a) Septicémie 3 h	Intervalle	I. a) Coma 12 h	Intervalle	I. a) Hémorragie cérébrale 1 h	Intervalle
	b) Péritonite 18 h		b) Œdème cérébral 28 h		b) Hypertension 15 a	
	c) Perforation d'ulcère 3 j		c) Traumatisme crânien 2 j		c) -	
	d) Ulcère duodénal ?		d) Accident de la route 2 j		d) -	
II. Alcoolisme ?		II. -		II. Cancer du sein récidivé -		
I. a) Toxoplasmose cérébrale 20 j	Intervalle	I. a) Noyade -	Intervalle	I. a) Détresse respiratoire 5 mn	Intervalle	
b) SIDA 7 mn		b) Suicide -		b) Embolie pulmonaire 5 mn		
c) -		c) -		c) Phlébite ?		
d) -		d) -		d) Accouchement 16 j		
II. Kaposi, Tuberculose -		II. Toxicomanie -		II. Varices -		

Ce document ne peut être communiqué à quiconque ni en original, ni en copie

Ce certificat a été mis à jour et étoffé en 2018 (avec notamment la mention explicite des circonstances apparentes du décès à préciser par le médecin : mort naturelle, accident, suicide...). Le certificat présenté ici est celui qui était en vigueur pour les données exploitées dans le cadre des travaux exposés dans ce manuscrit de thèse.

2. LES DONNÉES MÉDICO-ADMINISTRATIVES DU SNDS

Outre la Base des causes médicales de décès (BCMD), le SNDS est constituée de données individuelles exhaustives de remboursement de soins par l'Assurance Maladie, dites « données médico-administratives ». Ces données couvrent les remboursements de soins de ville (données du DCIR : Datamart de consommation inter-régime), et les remboursements de soins hospitaliers (données du PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information). Ces bases de données fournissent des informations détaillées sur les soins hospitaliers et ambulatoires, les consultations médicales, les prescriptions médicales remboursées pour 99% de la population résidant en France (environ 67 000 000 de personnes) (Tuppin et al. 2017).

Le DCIR comprend, entre autres, les informations suivantes : médicaments remboursés en ville (molécule (selon la classification Anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) de l'OMS), dosage, dates de prescription et de délivrance...), dispositifs médicaux, actes de biologie, consultations (date, actes réalisés...), prestations en espèces (indemnités journalières, invalidité), affections de longue durée (ALD) ouvrant droit à une prise en charge à 100% des soins en rapport avec la pathologie exonérante (code CIM-10, dates d'ouverture des droits et de fin de droits...). Le DCIR ne comprend pas les informations suivantes : motifs des consultations, médicaments ou actes non remboursés ou prescrits et non délivrés, résultats d'examens complémentaires, indication des traitements prescrits... Ces informations sont issues des décomptes de remboursements transmis à la Cnam par les caisses primaires d'Assurance Maladie. L'exhaustivité des certaines données, dont la date de décès et les ALD, dépend du régime d'affiliation des bénéficiaires : 75% de la population résidant en France est affiliée au régime général (travailleurs salariés ; régime pour lequel les informations sont les plus exhaustives), 11% à des SLM (Sections locales mutualistes : fonctionnaires, étudiants...), 5% au RSI (Régime social des indépendants), 5% à la MSA (Mutualité sociale agricole), et 4% à d'autres régimes (SNCF, marins, clercs de notaires, Assemblée nationale, Sénat...) (Tuppin et al. 2017).

Le PMSI comprend, entre autres, les informations suivantes : dates d'entrée et sortie d'hospitalisation, diagnostics d'hospitalisations (codes CIM-10), actes médicaux réalisés en hospitalisation, médicaments ou dispositifs médicaux onéreux pris en charge en sus des tarifs des séjours, mode de sortie d'hospitalisation (domicile, décès...), actes et consultations externes, forfaits de passage aux urgences. Le PMSI ne comprend pas d'information sur les médicaments pris et les actes réalisés pendant le séjour s'ils sont pris en charge dans le tarif de l'hospitalisation. Ces données sont produites au sein des départements d'information médicale des établissements hospitaliers (publics et privés), qui les transmettent à l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) qui coordonne ce

recueil d'informations et les transmet à la Cnam. Le PMSI couvre les soins hospitaliers dans quatre secteurs de soins :

- Le secteur MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) : soins somatiques de courte durée, pour lesquels les hospitalisations peuvent durer entre un jour et quelques semaines ;
- Le secteur SSR (soins de suite et de réadaptation) : hospitalisations de longue durée (pouvant durer plusieurs mois) faisant suite à une intervention chirurgicale par exemple ;
- Le secteur PSY (psychiatrie) : hospitalisations de courte ou de longue durée ;
- Le secteur HAD (hospitalisation à domicile).

En pratique, les patients hospitalisés pour des tentatives de suicide nécessitant des soins somatiques importants sont hospitalisés en secteur MCO, tandis que ceux qui ne nécessitent pas ou peu de soins somatiques sont hospitalisés en secteur PSY. Les hospitalisations en psychiatrie peuvent être complètes ou partielles (périodes avec soins réguliers de courte durée dans un hôpital psychiatrique).

Une description plus détaillée de ces bases de données et de leur utilisation est disponible dans (Tuppin et al. 2017) pour le DCIR et le PMSI, et dans (Rey 2016) pour la base des causes médicales de décès.

3. LA PSEUDONYMISATION ET LE CHAÎNAGE DES DONNÉES DU SNDS

Les bases de données DCIR et PMSI sont chaînées au moyen d'un numéro anonyme unique attribué à chaque individu : le NIR (numéro d'inscription au répertoire, ou numéro de sécurité sociale), issu du Répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP) de l'Insee, qui constitue le registre national d'état civil français. Ce chaînage est réalisé depuis 2006 pour le Sniiram (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie), qui a précédé le SNDS et qui était constitué uniquement des données du DCIR et du PMSI. Le NIR étant constitué d'informations identifiantes (sexe, année, mois et lieu de naissance), celui-ci est crypté (on parle de « pseudonymisation ») à partir du NIR présent sur les données de remboursement transmises par les caisses primaires ou l'ATIH, sans possibilité de ré-identification (le NIR non crypté ne peut plus être retrouvé à partir du NIR pseudonymisé). Ainsi, le même NIR pseudonymisé est disponible sur les données du DCIR et du PMSI, permettant leur chaînage. Les données de remboursement de soins depuis 2006 sont disponibles dans le SNDS. L'historique maximal autorisé à l'heure actuelle est de 20 ans (Code de la santé publique 2016).

Le NIR n'étant pas renseigné sur les certificats de décès, il ne figure pas dans la base des causes médicales de décès. À terme, il est prévu que le chaînage entre causes médicales de décès et données médico-administratives du PMSI et du DCIR se fasse après récupération du NIR auprès de l'Insee. Pour l'heure, le chaînage entre la base des causes médicales de décès et les bases de données DCIR et PMSI s'appuie sur un appariement indirect et déterministe, utilisant sept variables communes : jour, mois et année de décès, mois et année de naissance, sexe et lieu de résidence. Ces variables sont issues, pour le PMSI et le DCIR, du référentiel des bénéficiaires du DCIR. Si la date de décès est non renseignée dans ce référentiel et que le sujet est décédé à l'hôpital en MCO, HAD ou SSR, la date de fin de séjour de l'hospitalisation au cours de laquelle le bénéficiaire est décédé était retenue comme date de décès.² L'algorithme d'appariement est le suivant :

- S'il y a correspondance totale sur l'ensemble des variables d'appariement, on parle d'appariement total.
- En cas d'échec de l'appariement total, on recherche une correspondance sur toutes les variables sauf une tour à tour (sauf l'année de décès qui doit être maintenue systématiquement) ; on parle d'appariements partiels.

² Les décès en secteur PSY n'ont pas été retenus car très peu de décès étaient retrouvés dans ce secteur hospitalier.

- Si l'appariement total ou l'ensemble des appariements partiels ont permis d'associer un seul NIR pseudonymisé du référentiel des bénéficiaires du DCIR à un seul décès, alors ce NIR pseudonymisé est renseigné dans les données de causes de décès.

À l'heure de la rédaction de cette thèse, seuls les décès des années 2013 à 2015 étaient disponibles dans le SNDS. Les taux d'appariement annuels obtenus étaient de 93,8% à 94% des bénéficiaires dont la date de décès est connue (renseignée dans le référentiel des bénéficiaires, ou date de sortie d'hospitalisation pour les personnes décédées à l'hôpital et dont la date de décès n'était pas renseignée dans le référentiel des bénéficiaires), et de 88,7% à 90,1% des décès survenus en France et recensés par le CépiDc (de Roquefeuil et al. 2018).

De plus, le SNDS s'enrichira à l'avenir de données relatives au handicap en provenance des MDPH (maisons départementales des personnes handicapées) gérées par la CNSA (Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie) et d'un échantillon de données en provenance des organismes d'assurance maladie complémentaire (Code de la santé publique 2016).

CHAPITRE 2 : ÉTUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE CANCER ET SUICIDE À PARTIR DES DONNÉES DES CERTIFICATS DE DÉCÈS – ILLUSTRATION DES BIAIS DE COLLISION ET DE DÉCLARATION IMPLIQUÉS DANS LES ANALYSES D'ASSOCIATION DE CAUSES DE DÉCÈS

1. CONTEXTE

Les liens entre les pathologies psychiatriques (notamment la dépression, l'anxiété et les troubles psychotiques) et la mortalité par suicide sont bien connus (Hawton et van Heeringen 2009), mais les pathologies somatiques peuvent également jouer un rôle dans la survenue des décès par suicide. Le cancer, en raison de son impact sur la santé, des effets indésirables des traitements et de la stigmatisation qu'il peut entraîner, peut réduire considérablement la qualité de vie d'un individu et favoriser chez lui l'apparition d'idées suicidaires, et ainsi, son décès par suicide. Ce phénomène varie selon le pronostic de la localisation cancéreuse,³ et est plus intense dans les premiers mois suivant l'annonce du diagnostic de cancer (Fang et al. 2012).

Pour étudier cette association dans une population nationale, les données de la base des causes médicales de décès, issues des certificats de décès, peuvent être utilisées. Ces données ont été étudiées pour évaluer des associations entre pathologies dans la population générale (Goodman et al. 1982; Yang, Rasmussen, et Friedman 2002; Myslobodsky, Lalonde, et Hicks 2001; Rockett et al. 2007; Aouba et al. 2018; Egidi et al. 2018; Viallon et al. 2014). Ce type d'étude reste relativement peu fréquent dans la littérature, alors même que ces données exhaustives sont facilement accessibles. Des difficultés associées à ce type d'approche ont été soulignées de longue date (McLaughlin et al. 1985; Rothman et al. 2012; Wacholder et al. 1992).

Prenons l'exemple d'une étude fréquemment citée dans la littérature médicale qui a évalué le risque de suicide chez les patients atteints de la maladie de Parkinson en s'appuyant sur les données des certificats de décès (Myslobodsky et al. 2001). Les auteurs avaient mis en évidence un risque de suicide dix fois moins élevé chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson que dans le reste de la population des personnes décédées. Par la suite, des études prospectives ont mis en évidence un risque de suicide non pas plus faible mais deux à cinq fois plus élevé chez ces patients (Kostić et al. 2010; Lee et al. 2016). En effet, la méthodologie utilisée dans la première étude, qui consiste à estimer des associations entre états de santé dans la population générale à partir des données issues des

³ Ce terme générique, « localisation cancéreuse », permet d'englober sous une même expression les cancers dits solides (touchant un organe particulier) et les hémopathies malignes (cancers du sang).

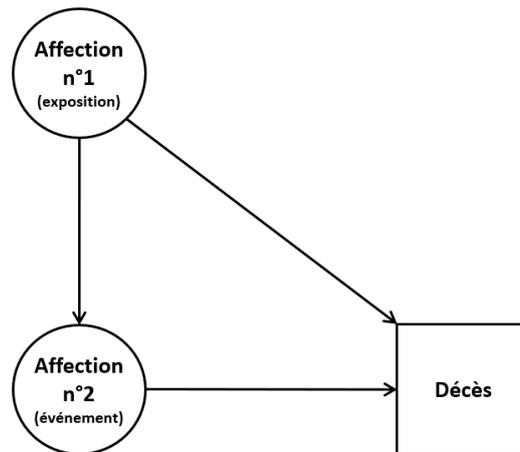
certificats de décès, est sujette à deux principaux biais, qui pourraient expliquer des résultats trompeurs : le biais de collision, et le biais de déclaration.

1.1. Le biais de collision

Les études basées sur les données issues des certificats de décès sont menées sur des échantillons non représentatifs de la population générale. En effet, même si tous les décès sont disponibles dans la base de données, aucune information n'est disponible sur les personnes vivantes. Cela conduit à un biais de sélection, car l'inclusion dans la population étudiée est conditionnée sur le décès (c'est-à-dire ici, restreinte sur le décès),⁴ qui est, en termes d'inférence causale, un effet commun aux deux pathologies étudiées (définies parmi les causes de décès), appelé *collider* (Figure 6). Ce biais de sélection est décrit dans la littérature francophone sous le terme de « biais de collision » (en anglais : *bias due to conditioning on a collider*, ou, plus simplement, *collider bias*), et peut renforcer ou inverser les associations entre les variables d'intérêt (Cole et al. 2010; Hernán et Robins 2020).

⁴ Le conditionnement sur une variable peut correspondre à la restriction de la population, à la stratification des analyses, ou à l'ajustement du modèle de régression sur cette variable (Cole et al. 2010).

Figure 6 : Diagramme acyclique orienté (DAG) représentant le processus causal sous-jacent dans les études basées sur les données de causes multiples de décès



Le biais de collision apparaît en conditionnant l'inclusion dans la population étudiée sur le décès, qui est une conséquence (« un descendant » en terminologie causale) à la fois de l'exposition et de l'événement, qui sont tous deux définis parmi les diagnostics codés comme causes de décès.

Sur un diagramme acyclique orienté (DAG), un *collider* se reconnaît par le fait qu'il s'agit d'une variable qui reçoit plus d'une flèche dans sa direction. Le conditionnement sur une variable (restriction, stratification, ou ajustement) est habituellement représenté par un carré. Ainsi, un biais de collision se reconnaît sur le DAG lorsque plusieurs flèches pointent vers un carré. Un biais de collision peut également survenir lorsque le conditionnement est réalisé sur un descendant de *collider*.

1.2. Le biais de déclaration

Les études basées sur les données issues des certificats de décès sont également sujettes à un biais d'information, que nous appellerons par la suite « biais de déclaration ». Ce biais s'explique par :

- (1) La tâche confiée au médecin certificateur, qui doit déclarer uniquement les maladies et les événements qui ont effectivement contribué au décès, plutôt que toutes les maladies présentes avant le décès,
- (2) Et un éventuel manque d'exhaustivité dans le remplissage des certificats de décès (qui dépend, entre autres, du niveau de connaissance qu'a le médecin certificateur du patient décédé et de ses antécédents médicaux (Richaud-Eyraud, Rondet, et Rey 2018)).

1.3. Objectif et organisation du chapitre

L'objectif de ce chapitre était de mesurer les associations entre cancer et suicide à partir des données de mortalité individuelles et d'évaluer dans quelle mesure il était possible d'extrapoler ces associations en population générale, compte tenu des biais de collision et de déclaration. En effet, la littérature scientifique met en garde contre les risques liés à l'utilisation des données exhaustives de mortalité

pour évaluer les associations entre pathologies, mais ne fournit que des pistes pour réduire ces risques, sans approfondir les mécanismes des biais qui sont en jeu. L'association entre cancer et suicide a été estimée selon la localisation cancéreuse à partir des données des certificats de décès, et l'ordre de grandeur des biais de collision et de déclaration a pu être évalué en comparaison de résultats de la littérature. Nous décrivons d'abord le cadre général de l'évaluation des associations entre causes de décès et des biais impliqués dans ces études. Nous présentons ensuite les méthodes, puis les résultats de notre application à l'association entre cancer et suicide. Enfin, nous concluons en formulant des recommandations pour les études à venir et en examinant comment améliorer l'utilisation des données sur les causes multiples de décès.

2. MÉTHODES

2.1. Méthodologie générale pour l'évaluation des associations de causes de décès, et des biais impliqués dans ces analyses

2.1.1. Estimation des associations de causes de décès à partir des données issues des certificats de décès

Les données issues des certificats de décès peuvent être utilisées pour évaluer les associations entre les affections ou états de santé (maladies et/ou traumatismes) mentionnés comme causes de décès. Les taux de mortalité standardisés sont un outil permettant d'évaluer ces associations (Israel, Rosenberg, et Curtin 1986; Rothman et al. 2012). Des modèles de régression logistique multivariés peuvent également être utilisés, permettant l'ajustement des facteurs de confusion potentiels. Les odds ratios (OR), obtenus avec ces modèles, fournissent des renseignements concernant à la fois le sens de l'association (le risque est plus élevé si l'estimation ponctuelle de l'OR est supérieure à 1, et plus faible si elle est inférieure à 1), et son amplitude. Lorsque la prévalence de l'événement évalué est faible, l'OR est une bonne approximation du risque relatif et peut être interprété de la même manière (Rothman et al. 2012).

2.1.2. Estimation du biais de collision

Le biais de collision est ici dû au conditionnement de l'échantillon d'étude sur le décès. Un modèle multi-états peut être utilisé pour générer des populations d'individus et simuler leurs états de santé jusqu'à leur décès à partir des indicateurs épidémiologiques nationaux. Les associations entre les états de santé peuvent ensuite être estimées à partir de ces « décès simulés » (avec des modèles de régression logistique, selon la même méthode que celle présentée en 2.1.1, pour les « décès observés »). Ces décès simulés reproduisant artificiellement le biais de collision, il peut ainsi être estimé à partir du ratio suivant :

$$\text{Biais de collision} = \frac{\text{Mesure d'association réelle (non biaisée)}}{\text{Mesure d'association estimée à partir des décès simulés}}$$

Une mesure multiplicative du biais (à l'aide d'un ratio plutôt que d'une somme) est mieux adaptée dans ce contexte, où les associations sont exprimées dans une échelle multiplicative (OR).

2.1.3. Estimation du biais de déclaration

L'amplitude du biais de déclaration peut être estimée par la différence entre les estimations obtenues à partir des certificats de décès observés (qui sont soumis à la fois au biais de collision et au biais de déclaration) et celles obtenues à partir des décès simulés (qui sont soumis au biais de collision uniquement). Le biais de déclaration peut alors être approximé à partir du ratio suivant :

$$\text{Biais de déclaration} = \frac{\text{Mesure d'association estimée à partir des décès simulés}}{\text{Mesure d'association estimée à partir des décès observés}}$$

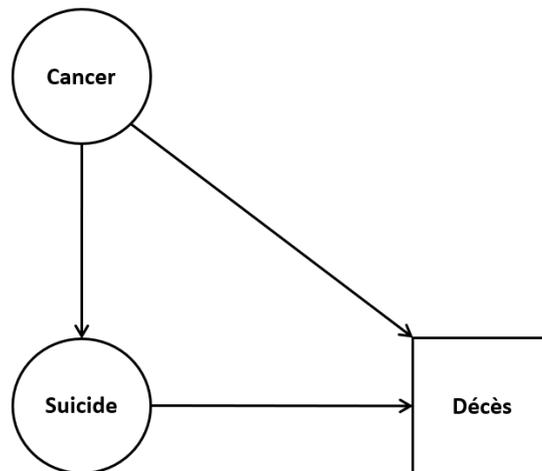
Cependant, il est à noter que le biais de déclaration provient de deux sources, qui ne peuvent être distinguées l'une de l'autre :

- (1) La différence de définition qui existe entre mesure d'associations de pathologies prévalentes et mesure d'associations de causes de décès,
- (2) Et le remplissage potentiellement incomplet des certificats de décès par les médecins certificateurs.

2.2. Méthodologie de l'application portant sur l'association entre cancer et suicide

Notre application s'appuie sur les données françaises de causes multiples de décès, issues de la base nationale des causes médicales de décès. Ces données, extraites des certificats de décès, sont couramment utilisées pour étudier la mortalité par suicide et ses déterminants, avec différentes approches : des études écologiques (Chang et al. 2013; Laanani et al. 2015), des études basées sur des registres épidémiologiques de pathologies (Schairer et al. 2006), des analyses d'associations de causes de décès selon l'approche abordée dans ce chapitre (Myslobodsky et al. 2001; Rockett et al. 2007). L'inclusion dans notre population d'étude était structurellement conditionnée sur le décès, un effet commun du cancer (l'exposition considérée) et du suicide (l'événement étudié), c'est-à-dire un *collider* (Figure 7). Nous avons d'abord mesuré l'association entre cancer et suicide dans les certificats de décès, selon la localisation cancéreuse, puis nous avons évalué l'amplitude des biais de collision et de déclaration, à l'aide de simulations.

Figure 7 : Diagramme acyclique orienté (DAG) représentant le processus causal sous-jacent dans l'application portant sur l'association entre cancer et suicide



Dans notre étude, le cancer est « l'affection n°1 » (l'exposition) et le suicide « l'affection n°2 » (l'événement). Le décès est le *collider* sur lequel l'inclusion dans la population étudiée est conditionnée.

2.2.1. Données observées, issues des certificats de décès

Tous les décès de personnes âgées de 15 ans ou plus, survenus en France métropolitaine entre 2000 et 2013 ont été inclus dans l'étude, à condition qu'au moins une cause soit mentionnée sur le certificat. Les causes de décès ont été codées (tout au long de la période d'étude) selon la CIM-10 (OMS 2008). Le suicide (codes CIM-10 X60 à X84 et Y87.0, voir Tableau 1, page 30) a été défini à partir des causes initiales de décès, celui-ci répondant aux critères de la Règle 3 de codage des causes de décès (OMS 2008) : lorsque le diagnostic « suicide » est mentionné sur le certificat de décès, il est quasiment toujours retenu comme cause initiale de décès, même si le médecin certificateur a indiqué que le suicide était secondaire à des troubles dépressifs ou à un cancer, par exemple. Le cancer (codes CIM-10 C, voir la liste des localisations cancéreuses retenues dans le Tableau 2) a été défini à la fois à partir de la cause initiale de décès et des diagnostics de la partie II ; si le cancer n'était pas la première cause dans le processus morbide conduisant au décès déclaré par le médecin certificateur dans la partie I du certificat de décès, il a été recherché parmi tous les autres diagnostics, à l'exception de ceux mentionnés entre la cause immédiate du décès et la cause initiale de décès, sélectionnée selon les règles de codage de l'OMS, considérant celles-ci comme des conséquences de la cause initiale de décès. Ce type de situation est néanmoins relativement peu fréquent, et concerne exclusivement le sarcome de Kaposi, cancer associé à l'infection à VIH (OMS 2008). Cette approche amène par ailleurs à se concentrer sur la première localisation cancéreuse mentionnée dans le processus morbide conduisant au décès, sans prendre en compte les localisations cancéreuses secondaires (dont les métastases).

Tableau 2 : Codes CIM-10 utilisés pour définir le cancer

Localisations cancéreuses	Codes CIM-10
Côlon/rectum	C18-C21
Corps utérin	C54
Estomac	C16
Foie^b	C22
Larynx	C32
Mélanome cutané^a	C43
Œsophage^b	C15
Ovaire	C56, C57.0-C57.4
Pancreas^b	C25
Poumon	C33-C34
Prostate	C61
Rein	C64
Sein (chez la femme)	C50
Système nerveux central	C70-C72
Testicule	C62
Tête et cou	C01-C06, C09-C14
Thyroïde	C73
Vessie	C67

^a Dans l'étude de Fang *et al.* (prise comme référence dans l'application de ce chapitre) ce site a été élargi au « cancer de la peau ».

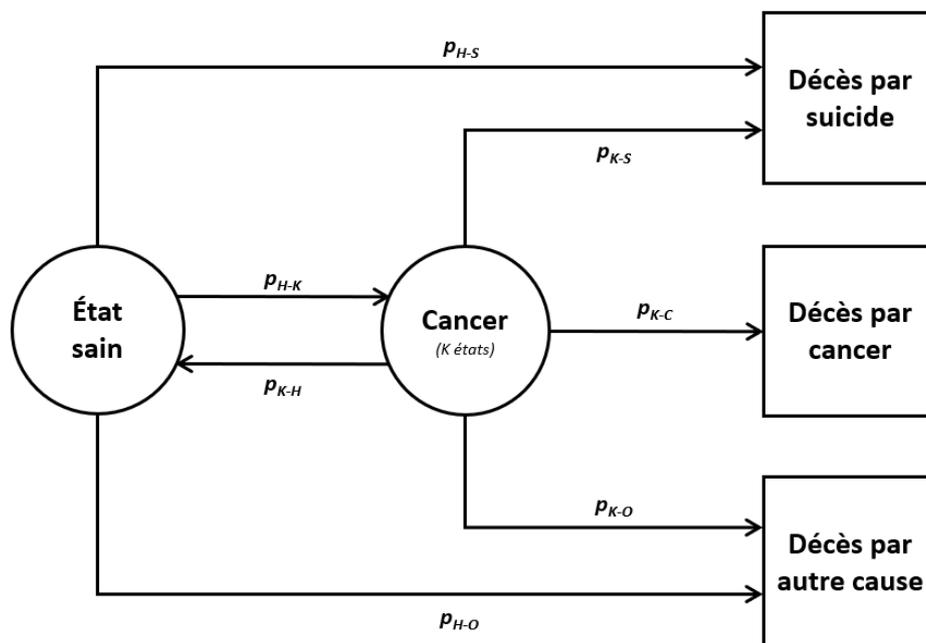
^b Les cancers du foie, de l'œsophage et du pancréas ont été regroupés, comme dans l'étude de Fang *et al.*

2.2.2. Simulations

Nous avons effectué une étude de simulation pour évaluer le sens et l'amplitude du biais de collision impliqué dans cette illustration. Une population d'individus a été générée en utilisant les statistiques nationales de mortalité et d'incidence de cancer pour simuler l'apparition du cancer ainsi que les décès par cancer, par suicide et par autres causes. Les décès ainsi simulés ont été utilisés pour reproduire artificiellement le biais de collision. Une première étude de simulation a été réalisée sous l'hypothèse nulle d'absence d'association entre cancer et suicide pour évaluer si le biais de collision pouvait à lui seul induire de fausses associations de grande amplitude et déterminer la direction de ce biais. Une seconde étude de simulation a été menée pour estimer l'amplitude du biais de collision, en utilisant des approximations des associations réelles entre cancer et suicide dans la population française. Pour ce faire, nous avons utilisé les risques relatifs de décès par suicide de plusieurs localisations cancéreuses, estimés dans une étude de cohorte récente menée à partir de registres nationaux suédois (étude de Fang *et al.*) (Fang *et al.* 2012).

Dans cette étude, Fang *et al.* avaient pour objectif de mesurer l'association entre diagnostic de cancer et décès par suicide selon la localisation tumorale. L'étude portait sur des données médico-administratives suédoises entre 1991 et 2006, regroupant les données nationales de recensement de la population, le registre de migration, les registres de cancers et la base des causes médicales de décès. Leurs analyses ont fait appel à des modèles de Poisson et case-crossover (voir Chapitre 4). Les résultats mettaient en évidence un risque augmenté de suicide à l'annonce du diagnostic, d'amplitude variable selon la localisation, avec une amplitude plus forte pour les localisations aux pronostics les plus défavorables.

Figure 8 : Modèle multi-état utilisé pour la simulation de données de décès chez des individus âgés de 15 ans et plus



Les probabilités de transition ont été obtenues à partir des statistiques nationales d'incidence et de survie des cancers et de mortalité par suicide :

- p_{H-S} = probabilité de transition de l'état sain initial à l'état absorbant « décès par suicide »
- p_{H-K} = probabilité de transition de l'état sain initial au $K^{ième}$ état « cancer »
- p_{H-O} = probabilité de transition de l'état sain initial à l'état absorbant « décès par autre cause »
- p_{K-H} = probabilité de transition du $K^{ième}$ état « cancer » à l'état sain initial
- p_{K-S} = probabilité de transition du $K^{ième}$ état « cancer » à l'état absorbant « décès par suicide »
- p_{K-C} = probabilité de transition du $K^{ième}$ état « cancer » au $K^{ième}$ état absorbant « décès par cancer »
- p_{K-O} = probabilité de transition du $K^{ième}$ état « cancer » à l'état absorbant « décès par autre cause »

La probabilité p_{K-S} de décès par suicide pour les individus dans le $K^{ième}$ état « cancer » a été obtenue en multipliant le risque relatif de suicide correspondant à la $K^{ième}$ localisation cancéreuse par le taux national de mortalité par suicide. Dans la première étude de simulation, les risques relatifs de suicide utilisés étaient égaux à 1 pour chaque localisation cancéreuse (pour reproduire l'hypothèse nulle d'absence d'association entre cancer et suicide) ; dans la seconde étude de simulation, ceux publiés dans l'étude de Fang *et al.* ont été appliqués (Fang *et al.* 2012).

Des décès par suicide, par cancer, et par autres causes chez les personnes âgées de 15 ans ou plus ont été simulés à l'aide d'un modèle multi-états, les décès étant des états absorbants (Figure 8). Les probabilités annuelles de transition pour passer d'un état à un autre étaient dépendantes de l'âge et du sexe. Les simulations ont été effectuées séparément pour chaque sexe. Les individus sont entrés dans le modèle à l'âge de 15 ans dans l'état sain initial. Les individus pouvaient alors passer à l'un des K états cancer (pour les K localisations cancéreuses énumérées dans le Tableau 2), ou décéder par suicide, ou d'une autre cause. Une fois dans l'un des K états « cancer », les individus pouvaient mourir de ce $K^{ième}$ cancer, de suicide, ou d'une autre cause, ou revenir à l'état sain s'ils ne mouraient pas dans les cinq ans. Les probabilités de transition ont été obtenues à partir des statistiques nationales de mortalité par suicide (CépiDc-Inserm 2020), d'incidence des cancers (Binder-Foucard et al. 2013), et de survie des cancers (Cowppli-Bony et al. 2016). Pour les sujets dans le $K^{ième}$ état « cancer », la survie nette a été utilisée comme probabilité de décès par cancer pour la localisation K et la différence entre survie nette et survie brute a été utilisée comme probabilité de décès par autre cause (Cowppli-Bony et al. 2016). La probabilité de décès par suicide pour les sujets dans le $K^{ième}$ état « cancer » a été obtenue en multipliant le risque relatif de suicide correspondant à la $K^{ième}$ localisation cancéreuse par le taux national de mortalité par suicide. Dans la première étude de simulation, les risques relatifs de suicide utilisés étaient égaux à 1 pour toutes les localisations cancéreuses (pour reproduire l'hypothèse nulle d'absence d'association entre cancer et suicide) ; dans la seconde étude de simulation, ceux publiés dans l'étude de Fang *et al.* ont été appliqués (Fang et al. 2012). Pour les localisations cancéreuses non évaluées dans cette étude, le risque relatif moyen de suicide pour les autres localisations cancéreuses a été utilisé.

Les simulations ont été réalisées à l'aide du logiciel R (V3.4.0).

2.2.3. Analyses statistiques

Les associations entre cancer (selon la localisation) et suicide ont été estimées pour les décès observés et simulés, avec des modèles de régression logistique ajustés sur l'âge (B-spline de degré 3), le sexe et, pour les données observées, la région de décès. Des analyses ont été effectuées sur l'ensemble de la population pour les localisations cancéreuses étudiées par Fang *et al.* et, dans des analyses complémentaires, séparément chez les hommes et les femmes pour les localisations cancéreuses énumérées dans le Tableau 2, l'épidémiologie du cancer et celle du suicide variant selon le sexe (Kendal 2007).

Le sens du biais de collision a été déterminé à l'aide des OR obtenus avec la première étude de simulation (sous l'hypothèse nulle). Si l'OR obtenu dans cette première simulation était inférieur à 1,

alors le sens du biais de collision était considéré comme négatif ; il était considéré comme positif s'il était supérieur à 1.

L'amplitude du biais de collision a été évaluée à l'aide de la seconde simulation. En l'absence de biais de collision, les OR obtenus dans cette seconde simulation devraient être similaires à ceux rapportés par Fang *et al.* L'amplitude du biais de collision a été évaluée en calculant le rapport entre le risque relatif de suicide rapporté dans l'étude de Fang *et al.* et l'OR estimé à partir de la seconde simulation. Les décès par suicide étant un événement rare dans la population générale, on peut considérer que la valeur des OR est relativement proche de celle des risques relatifs.

L'amplitude du biais de déclaration a été évaluée en comparant l'OR estimé à partir de la seconde simulation et celui estimé à partir des certificats de décès observés. En supposant que nos simulations reproduisent correctement les données de mortalité françaises, que les associations entre cancer et suicide publiés dans l'étude de Fang *et al.* sont proches de celles existant dans la population française, et qu'il n'y a pas de confusion résiduelle, les différences entre les résultats obtenus à partir des données de la seconde simulation et les décès observés sont susceptibles d'être largement attribuables au biais de déclaration.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

3. RESULTATS

3.1. Données observées, issues des certificats de décès

Au total, 7,2 millions de décès entre 2000 et 2013 ont été pris en compte (3 685 024 chez les hommes, dont 107 241 suicides (3%), et 3 553 707 chez les femmes, dont 38 297 suicides (1%)). Le nombre de décès (suicide ou autre cause) selon la présence ou non d'un diagnostic de cancer parmi les causes de décès est détaillé dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population d'étude (données issues de certificats de décès, France, 2000-2013)

Sexe	Cause de décès	Effectif (%)	Âge au décès, médiane [IQR]
Hommes	Total	3 685 024 (100%)	76 [64-84]
	Suicide		
	Cancer colorectal	331 (0%)	75 [68-81]
	Cancer de l'estomac	100 (0%)	75 [65-81]
	Cancer de l'œsophage	104 (0%)	71 [61-79]
	Cancer de la prostate	643 (0%)	79 [72-84]
	Cancer de la tête et du cou	157 (0%)	65 [55-75]
	Cancer de la thyroïde	6 (0%)	76 [47-78]
	Cancer de la vessie	150 (0%)	78 [69-83]
	Cancer du foie	82 (0%)	72 [63-76]
	Cancer du larynx	103 (0%)	67 [57-75]
	Cancer du pancréas	110 (0%)	73 [65-80]
	Cancer du poumon	448 (0%)	70 [62-77]
	Cancer du rein	77 (0%)	71 [65-77]
	Cancer du SNC	20 (0%)	56 [45-64]
	Cancer du testicule	9 (0%)	52 [44-55]
	Mélanome cutané	13 (0%)	76 [58-80]
	Autre cancer, ou absence ^a	104 888 (2,9%)	50 [39-66]
	Autre cause		
	Cancer colorectal	130 632 (3,5%)	76 [67-82]
	Cancer de l'estomac	43 501 (1,2%)	74 [64-81]
	Cancer de l'œsophage	45 215 (1,2%)	68 [58-77]
	Cancer de la prostate	154 378 (4,2%)	82 [75-87]
	Cancer de la tête et du cou	46 689 (1,3%)	62 [54-71]
	Cancer de la thyroïde	2 227 (0,1%)	72 [62-80]
	Cancer de la vessie	53 867 (1,5%)	77 [69-84]
	Cancer du foie	80 578 (2,2%)	71 [63-78]
	Cancer du larynx	19 431 (0,5%)	66 [57-76]
	Cancer du pancréas	61 217 (1,7%)	71 [62-79]
	Cancer du poumon	309 349 (8,4%)	68 [59-77]
	Cancer du rein	30 515 (0,8%)	73 [63-81]
	Cancer du SNC	24 204 (0,7%)	64 [53-73]
	Cancer du testicule	1 503 (0%)	45 [33-63]
	Mélanome cutané	12 298 (0,3%)	68 [56-78]
	Autre cancer, ou absence ^a	2 562 179 (70%)	78 [67-86]

Sexe	Cause de décès	Effectif (%)	Âge au décès, médiane [IQR]
Femmes	Total	3 553 707 (100%)	84 [76-90]
	Suicide		
	Cancer colorectal	53 (0%)	73 [63-83]
	Cancer de l'estomac	9 (0%)	64 [53-70]
	Cancer de l'œsophage	10 (0%)	73 [51-80]
	Cancer de l'ovaire	8 (0%)	66 [58-70]
	Cancer de la tête et du cou	17 (0%)	61 [57-76]
	Cancer de la thyroïde	5 (0%)	79 [67-81]
	Cancer de la vessie	10 (0%)	76 [57-87]
	Cancer du corps utérin	7 (0%)	70 [62-77]
	Cancer du foie	4 (0%)	68 [63-72]
	Cancer du larynx	4 (0%)	54 [50-59]
	Cancer du pancréas	19 (0%)	71 [68-81]
	Cancer du poumon	37 (0%)	67 [56-78]
	Cancer du rein	11 (0%)	73 [62-81]
	Cancer du sein	264 (0%)	63 [52-74]
	Cancer du SNC	4 (0%)	62 [50-77]
	Mélanome cutané	6 (0%)	77 [74-79]
	Autre cancer, ou absence ^a	37 829 (1,1%)	53 [42-68]
	Autre cause		
	Cancer colorectal	116 793 (3,3%)	80 [71-87]
	Cancer de l'estomac	25 717 (0,7%)	80 [70-87]
	Cancer de l'œsophage	10 597 (0,3%)	75 [63-83]
	Cancer de l'ovaire	47 964 (1,4%)	73 [63-81]
	Cancer de la tête et du cou	9 737 (0,3%)	67 [56-80]
	Cancer de la thyroïde	3 896 (0,1%)	79 [71-86]
	Cancer de la vessie	16 694 (0,5%)	82 [75-88]
	Cancer du corps utérin	10 105 (0,3%)	75 [67-82]
	Cancer du foie	28 184 (0,8%)	77 [69-84]
	Cancer du larynx	2 125 (0,1%)	67 [57-79]
	Cancer du pancréas	57 766 (1,6%)	78 [69-84]
	Cancer du poumon	89 479 (2,5%)	69 [57-79]
	Cancer du rein	17 161 (0,5%)	78 [69-85]
	Cancer du sein	180 821 (5,1%)	74 [60-84]
	Cancer du SNC	18 831 (0,5%)	68 [57-77]
	Mélanome cutané	10 472 (0,3%)	73 [57-83]
	Autre cancer, ou absence ^a	2 869 068 (81%)	86 [79-91]

SNC : système nerveux central ; IQR : intervalle interquartile.

^a Comprend les autres localisations cancéreuses, les cancers multiples, et les hémopathies malignes.

Les analyses menées sur les données de certificats de décès ont montré une association fortement négative entre le suicide et chacune des localisations cancéreuses (l'OR ajusté sur l'âge, le sexe et la région de décès variait de 0,01 pour les cancers du système nerveux central et le mélanome cutané, intervalles de confiance à 95% (IC 95%) : [0,01-0,01] et [0,01-0,02] respectivement, à 0,24 pour le cancer de la prostate, IC 95% = [0,22-0,26] ; voir Tableau 4). L'étude de Fang *et al.* avait retrouvé une association positive entre le suicide et chacune des localisations cancéreuses (avec des risques relatifs ajustés variant de 1,4 pour le mélanome cutané à 4,5 pour le cancer de l'œsophage, du foie et du pancréas) (Tableau 4). Nos résultats étaient donc en contradiction avec les leurs.

Tableau 4 : Odds ratios de suicide selon la localisation cancéreuse dans les données de mortalité observées et simulées, et estimation de l'amplitude des biais

Localisation cancéreuse	Données de mortalité françaises (observées)		Simulation n°1 : Indépendance		Simulation n°2 : RR issus de Fang <i>et al.</i> [4]		Étude de Fang <i>et al.</i> [4]	Biais de collision ^b	Biais de déclaration ^c
	OR	[IC 95%]	OR	[IC 95%]	OR	[IC 95%]	RR		
Absence de cancer ^a	1,00		1,00		1,00		1,0	1,0	1,0
Prostate	0,24	[0,22;0,26]	0,71	[0,68;0,75]	1,14	[1,10;1,18]	1,9	1,7	4,7
Mélanome cutané	0,01	[0,01;0,02]	0,61	[0,53;0,70]	0,77	[0,68;0,86]	1,4	1,8	64
Sein	0,04	[0,03;0,04]	0,58	[0,52;0,64]	0,85	[0,78;0,92]	1,6	1,9	24
Côlon/rectum	0,05	[0,05;0,06]	0,35	[0,33;0,37]	0,50	[0,48;0,52]	1,6	3,2	9,4
Œsophage, foie, pancréas	0,03	[0,03;0,03]	0,17	[0,16;0,19]	0,55	[0,53;0,58]	4,5	8,1	20
Poumon	0,02	[0,02;0,02]	0,14	[0,13;0,15]	0,36	[0,35;0,38]	3,3	9,1	17
Système nerveux central	0,01	[0,01;0,01]	0,11	[0,09;0,14]	0,25	[0,22;0,28]	2,3	9,3	35

Modèles de régression logistique ajustés sur l'âge (B-spline de degré 3), le sexe et la région de décès ; France métropolitaine, 2000-2013.

OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; IC 95% : intervalle de confiance à 95%.

^a Exclusion des autres localisations cancéreuses, des cancers multiples, et des hémopathies malignes.

L'amplitude des biais a été estimée à partir des ratios suivants :

^b **Biais de collision** = RR de l'étude de Fang *et al.* / OR estimé à partir des données de la simulation n°2

^c **Biais de déclaration** = OR estimé à partir des données de la simulation n°2 / OR estimé à partir des décès observés

3.2. Estimation de l'amplitude des biais

Chaque simulation a généré 4,7 millions de décès pour les hommes, dont 2% de suicides, et 4,6 millions pour les femmes, dont 1% de suicides. La proportion de décès pour chaque cause et la distribution de l'âge au moment du décès étaient similaires entre les données simulées et celles observées à partir des certificats de décès (Tableau 5). La première étude de simulation, menée sous l'hypothèse nulle d'absence d'association entre cancer et suicide, a mis en évidence une association négative pour chacune des localisations cancéreuses, avec un OR allant de 0,11 (IC 95 % = [0,09-0,14]) pour le cancer du système nerveux central à 0,71 (IC 95 % = [0,68-0,75]) pour le cancer de la prostate (Tableau 4). En l'absence de biais de collision, la valeur de l'estimation ponctuelle de ces OR aurait dû être de 1 pour chacune des localisations cancéreuses étudiées. Les résultats ont donc été biaisés à la baisse par le phénomène de collision, c'est-à-dire par la sélection conditionnée sur le *collider* « décès ».

Tableau 5 : Caractéristiques des populations simulées

Sexe	Cause de décès	Données de la simulation n°1		Données de la simulation n°2	
		Effectif (%)	Âge au décès, médiane [IQR]	Effectif (%)	Âge au décès, médiane [IQR]
Hommes	Total	4 796 597 (100%)	75 [58-84]	4 760 806 (100%)	75 [61-85]
	Suicide				
	Cancer colorectal	887 (0%)	84 [74-92]	1 470 (0%)	83 [74-92]
	Cancer de l'estomac	45 (0%)	39 [33-48]	96 (0%)	41 [34-51]
	Cancer de l'œsophage	867 (0%)	76 [66-86]	2 571 (0,1%)	76 [66-85]
	Cancer de la prostate	216 (0%)	77 [63-87]	556 (0%)	78 [67-87]
	Cancer de la tête et du cou	227 (0%)	77 [68-85]	791 (0%)	78 [69-86]
	Cancer de la thyroïde	418 (0%)	85 [75-93]	1 190 (0%)	85 [75-92]
	Cancer de la vessie	215 (0%)	68 [57-81]	596 (0%)	70 [59-83]
	Cancer du foie	146 (0%)	79 [68-89]	522 (0%)	79 [68-88]
	Cancer du larynx	162 (0%)	76 [58-89]	224 (0%)	78 [63-90]
	Cancer du pancréas	1 940 (0%)	78 [69-88]	3 639 (0,1%)	77 [69-87]
	Cancer du poumon	180 (0%)	80 [72-89]	716 (0%)	81 [70-90]
	Cancer du rein	88 (0%)	73 [60-85]	231 (0%)	70 [59-81]
	Cancer du SNC	66 (0%)	70 [56-87]	164 (0%)	70 [54-81]
	Cancer du testicule	45 (0%)	59 [50-76]	115 (0%)	60 [48-71]
	Mélanome cutané	172 (0%)	86 [75-93]	505 (0%)	86 [76-93]
	Autre cancer, ou absence ^a	90 521 (1,9%)	55 [40-76]	94 377 (2%)	55 [40-77]
	Autre cause				
	Cancer colorectal	145 311 (3%)	79 [71-88]	154 505 (3,3%)	79 [71-88]
	Cancer de l'estomac	1 343 (0%)	43 [33-60]	1 394 (0%)	42 [32-58]
	Cancer de l'œsophage	263 655 (5,5%)	70 [62-79]	275 938 (5,8%)	71 [62-79]
	Cancer de la prostate	31 891 (0,7%)	77 [67-84]	33 436 (0,7%)	77 [68-85]
	Cancer de la tête et du cou	62 514 (1,3%)	73 [65-80]	65 828 (1,4%)	73 [65-80]
	Cancer de la thyroïde	77 361 (1,6%)	81 [73-89]	81 870 (1,7%)	81 [73-90]
	Cancer de la vessie	68 391 (1,4%)	65 [57-76]	71 558 (1,5%)	66 [57-76]
	Cancer du foie	39 944 (0,8%)	71 [62-81]	42 045 (0,9%)	72 [62-81]
	Cancer du larynx	13 439 (0,3%)	80 [71-89]	13 900 (0,3%)	81 [72-89]
	Cancer du pancréas	184 993 (3,9%)	81 [75-90]	196 328 (4,1%)	82 [75-91]
	Cancer du poumon	53 025 (1,1%)	74 [65-83]	55 766 (1,2%)	74 [65-83]
	Cancer du rein	18 149 (0,4%)	69 [60-79]	19 322 (0,4%)	70 [60-79]
	Cancer du SNC	23 307 (0,5%)	68 [58-77]	24 288 (0,5%)	69 [59-78]
	Cancer du testicule	1 752 (0%)	74 [64-79]	1 757 (0%)	75 [66-80]
	Mélanome cutané	45 464 (1%)	78 [69-88]	48 924 (1%)	78 [69-88]
	Autre cancer, ou absence ^a	3 669 863 (76,5%)	74 [56-84]	3 566 184 (74,9%)	75 [59-85]

Sexe	Cause de décès	Données de la simulation n°1		Données de la simulation n°2	
		Effectif (%)	Âge au décès, médiane [IQR]	Effectif (%)	Âge au décès, médiane [IQR]
Femmes	Total	4 652 949 (100%)	76 [60-86]	4 640 867 (100%)	76 [61-86]
	Suicide				
	Cancer colorectal	20 (0%)	75 [72-88]	48 (0%)	85 [71-94]
	Cancer de l'estomac	55 (0%)	75 [64-83]	135 (0%)	69 [62-80]
	Cancer de l'œsophage	32 (0%)	79 [67-85]	75 (0%)	74 [63-82]
	Cancer de la tête et du cou	37 (0%)	66 [52-78]	58 (0%)	65 [53-78]
	Cancer de la thyroïde	20 (0%)	82 [73-93]	53 (0%)	84 [76-94]
	Cancer de la vessie	22 (0%)	67 [56-81]	70 (0%)	67 [59-84]
	Cancer de l'ovaire	399 (0%)	63 [52-74]	617 (0%)	67 [56-77]
	Cancer du corps utérin	15 (0%)	76 [66-80]	48 (0%)	74 [65-80]
	Cancer du foie	42 (0%)	82 [74-89]	156 (0%)	79 [68-88]
	Cancer du larynx	34 (0%)	73 [60-81]	91 (0%)	71 [59-79]
	Cancer du pancréas	45 (0%)	58 [46-66]	97 (0%)	56 [46-67]
	Cancer du poumon	68 (0%)	68 [57-78]	170 (0%)	70 [57-79]
	Cancer du rein	13 (0%)	77 [63-88]	33 (0%)	74 [65-90]
	Cancer du sein	15 (0%)	66 [55-83]	42 (0%)	58 [48-78]
	Cancer du SNC	165 (0%)	78 [67-88]	254 (0%)	77 [67-88]
	Mélanome cutané	4 (0%)	65 [56-68]	10 (0%)	63 [58-66]
	Autre cancer, ou absence ^a	28 866 (0,6%)	54 [42-70]	29 112 (0,6%)	55 [42-70]
	Autre cause				
	Cancer colorectal	22 068 (0,5%)	82 [71-91]	22 505 (0,5%)	82 [72-91]
	Cancer de l'estomac	25 049 (0,5%)	76 [68-84]	25 780 (0,6%)	76 [68-84]
	Cancer de l'œsophage	14 965 (0,3%)	78 [70-85]	15 345 (0,3%)	78 [69-85]
	Cancer de la tête et du cou	11 657 (0,3%)	79 [67-88]	12 067 (0,3%)	79 [67-88]
	Cancer de la thyroïde	16 388 (0,4%)	84 [76-92]	16 783 (0,4%)	84 [76-92]
	Cancer de la vessie	21 089 (0,5%)	69 [58-82]	21 302 (0,5%)	69 [58-82]
	Cancer de l'ovaire	105 194 (2,3%)	77 [66-86]	107 343 (2,3%)	77 [66-86]
	Cancer du corps utérin	14 771 (0,3%)	76 [68-85]	15 052 (0,3%)	77 [68-85]
	Cancer du foie	45 900 (1%)	78 [69-87]	46 711 (1%)	78 [69-88]
	Cancer du larynx	29 969 (0,6%)	74 [65-82]	30 660 (0,7%)	74 [65-83]
Cancer du pancréas	3 990 (0,1%)	73 [63-80]	4 038 (0,1%)	73 [62-80]	
Cancer du poumon	77 503 (1,7%)	69 [58-79]	78 629 (1,7%)	69 [58-79]	
Cancer du rein	9 941 (0,2%)	77 [65-87]	10 261 (0,2%)	77 [66-88]	
Cancer du sein	17 310 (0,4%)	69 [60-79]	17 527 (0,4%)	70 [59-79]	
Cancer du SNC	109 621 (2,4%)	81 [73-91]	112 229 (2,4%)	82 [73-91]	
Mélanome cutané	2 445 (0,1%)	68 [59-78]	2 325 (0,1%)	68 [59-78]	
Autre cancer, ou absence ^a	4 095 237 (88%)	76 [59-85]	4 071 241 (87,7%)	76 [60-86]	

SNC : système nerveux central ; IQR : intervalle interquartile.

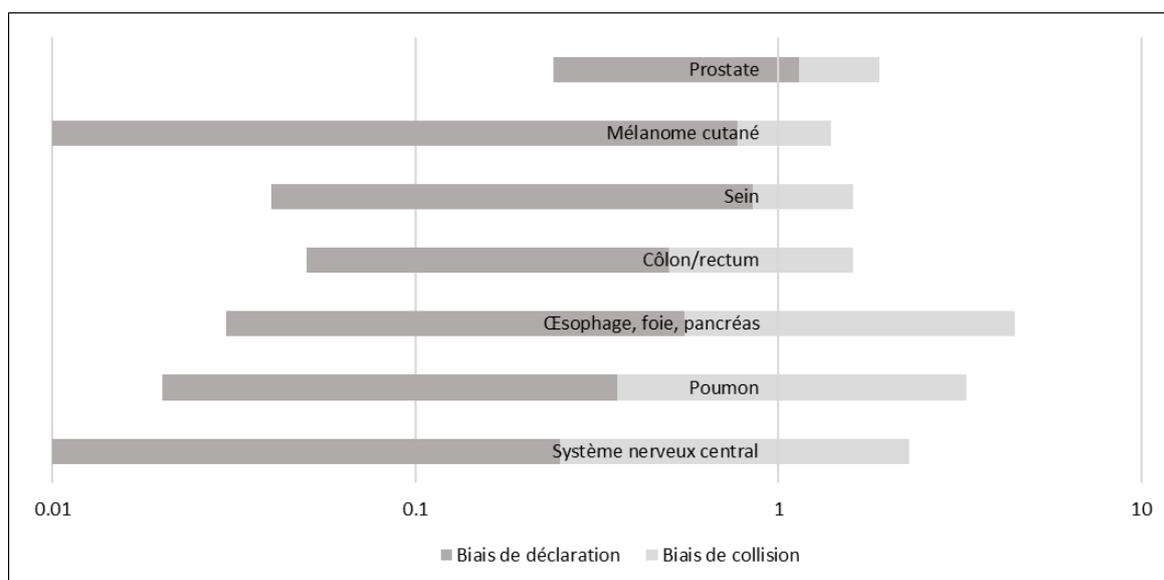
^a Comprend les autres localisations cancéreuses, les cancers multiples, et les hémopathies malignes.

La seconde simulation (réalisée à partir des risques relatifs de suicide publiés dans l'étude de Fang *et al.* (Fang et al. 2012)) a retrouvé une association négative entre cancer et suicide pour toutes les localisations cancéreuses (OR variant de 0,25, IC 95% = [0,22-0,28], pour les cancers du système nerveux central, à 0,85, IC 95% = [0,78-0,92], pour le cancer du sein), à l'exception du cancer de la prostate (OR de 1,14, IC 95% = [1,10-1,18]), bien que ce résultat soit inférieur au risque relatif retrouvé par Fang *et al.* (1,9) (Tableau 4). En l'absence de biais de collision, on s'attendrait à ce que ces OR soient similaires à ceux publiés par Fang *et al.*

Le biais de collision divisait le risque relatif de suicide rapporté par Fang *et al.* par 1,7 au minimum (pour le cancer de la prostate) et jusqu'à 9,3 (pour les cancers du système nerveux central) (Tableau 4). L'amplitude du biais de collision variait donc selon la localisation cancéreuse et semblait augmenter avec la létalité de celle-ci, comme attendu. L'estimation du biais de collision à partir de la simulation n°1 (calculé en prenant l'inverse de l'OR obtenu) a donné des résultats similaires.

Le biais de déclaration divisait l'OR de suicide de la seconde simulation (c'est-à-dire le risque relatif de Fang *et al.* biaisé par la collision) par 4,7 au minimum (pour le cancer de la prostate), et jusqu'à 64 (pour le mélanome cutané). Selon notre approximation, l'amplitude du biais de déclaration était donc beaucoup plus élevée que celle du biais de collision. L'amplitude variait également selon la localisation cancéreuse, mais ne semblait pas être associée à la létalité de celle-ci. L'amplitude du biais de collision et du biais de déclaration est représentée graphiquement sur la Figure 9.

Figure 9 : Amplitude des biais de collision et de déclaration, selon la localisation cancéreuse



La figure s'interprète comme suit : Pour une localisation cancéreuse donnée, le « vrai » risque relatif (approximé à partir de celui publié dans l'étude de Fang *et al.*) se lit à l'extrémité droite de la barre. La partie de la barre colorée en gris clair représente l'amplitude du biais de collision. L'odds ratio estimé par la simulation n°2 se lit à la jonction entre les parties de la barre colorées en gris clair et en gris foncé. La partie de la barre colorée en gris foncé représente l'amplitude du biais de déclaration. L'odds ratio observé (estimé à partir des données issues des certificats de décès) se lit à l'extrémité gauche de la barre.

Par exemple, pour le cancer du sein, le « vrai » risque relatif de suicide est de 1,6. Le biais de collision divise ce risque relatif par 1,9. L'odds ratio estimé par la simulation n°2 est de 0,85. Le biais de déclaration divise cet odds ratio par 24. L'odds ratio observé à partir des données des certificats de décès est de 0,04.

L'axe des abscisses est en échelle logarithmique.

Les analyses complémentaires stratifiées sur le sexe ont donné des résultats similaires pour les hommes (Tableau 6). Les résultats étaient légèrement différents pour les femmes, avec un biais global plus important. L'amplitude la plus faible pour biais de collision concernait le mélanome cutané, et la plus élevée concernait le cancer du poumon. L'amplitude la plus faible du biais de déclaration concernait le cancer de l'œsophage, et la plus élevée concernait le cancer du foie (Tableau 7).

Tableau 6 : Odds ratios de suicide selon la localisation cancéreuse chez les hommes, dans les données de mortalité observées et simulées, et estimation de l'amplitude des biais

Localisation cancéreuse	Données de mortalité françaises (observées)		Simulation n°1 : Indépendance		Simulation n°2 : RR issus de Fang <i>et al.</i> [4]		Étude de Fang <i>et al.</i> [4]	Biais de collision ^b	Biais de déclaration ^c
	OR	[IC 95%]	OR	[IC 95%]	OR	[IC 95%]	RR		
Thyroïde	0,06	[0,02;0,12]	1,26	[0,94;1,7]	2,98	[2,46;3,61]			
Absence de cancer ^a	1,00		1,00		1,00		1,0	1,0	1,0
Testicule	0,03	[0,02;0,06]	0,74	[0,55;1,00]	1,25	[1,01;1,54]			
Prostate	0,22	[0,20;0,23]	0,68	[0,65;0,71]	1,10	[1,07;1,14]	1,9	1,7	5,1
Mélanome cutané	0,01	[0,01;0,02]	0,63	[0,54;0,74]	0,77	[0,67;0,88]	1,4	1,8	59
Rein	0,06	[0,05;0,07]	0,36	[0,32;0,41]	0,82	[0,75;0,89]			
Côlon/rectum	0,07	[0,06;0,08]	0,35	[0,33;0,38]	0,51	[0,48;0,53]	1,6	3,2	7,1
Vessie	0,09	[0,08;0,11]	0,33	[0,30;0,36]	0,81	[0,76;0,86]			
Larynx	0,09	[0,07;0,11]	0,21	[0,17;0,26]	0,47	[0,41;0,54]			
Estomac	0,05	[0,04;0,06]	0,20	[0,17;0,24]	0,50	[0,46;0,55]			
Foie	0,02	[0,02;0,03]	0,19	[0,17;0,22]	0,58	[0,54;0,62]	4,5	7,8	25
Pancréas	0,04	[0,03;0,05]	0,17	[0,15;0,20]	0,59	[0,55;0,64]	4,5	7,6	15
Œsophage	0,04	[0,03;0,05]	0,17	[0,14;0,20]	0,52	[0,48;0,57]	4,5	8,6	13
Poumon	0,03	[0,02;0,03]	0,15	[0,14;0,16]	0,39	[0,37;0,41]	3,3	8,5	14
Tête et cou	0,05	[0,04;0,05]	0,12	[0,11;0,14]	0,29	[0,26;0,31]			
Système nerveux central	0,01	[0,01;0,01]	0,11	[0,09;0,14]	0,24	[0,21;0,28]	2,3	9,5	27

Modèles de régression logistique ajustés sur l'âge (B-spline de degré 3), le sexe et la région de décès ; France métropolitaine, 2000-2013.

OR: odds ratio ; RR: risque relatif ; IC 95% : intervalle de confiance à 95%.

^a Exclusion des autres localisations cancéreuses, des cancers multiple, et des hémopathies malignes.

L'amplitude des biais a été estimée à partir des ratios suivants :

^b **Biais de collision** = RR de l'étude de Fang *et al.* / OR estimé à partir des données de la simulation n°2

^c **Biais de déclaration** = OR estimé à partir des données de la simulation n°2 / OR estimé à partir des décès observés

Tableau 7 : Odds ratios de suicide selon la localisation cancéreuse chez les femmes, dans les données de mortalité observées et simulées, et estimation de l'amplitude des biais

Localisation cancéreuse	Données de mortalité françaises (observées)		Simulation n°1 : Indépendance		Simulation n°2 : RR issus de Fang <i>et al.</i> [4]		Étude de Fang <i>et al.</i> [4]	Biais de collision ^b	Biais de déclaration ^c
	OR	[IC 95%]	OR	[IC 95%]	OR	[IC 95%]	RR		
Thyroïde	0.05	[0.02;0.12]	1.51	[1.12;2.03]	3.10	[2.53;3.80]			
Absence de cancer ^a	1.00		1.00		1.00		1.0	1.0	1.0
Sein	0.03	[0.03;0.03]	0.56	[0.50;0.62]	0.81	[0.75;0.88]	1.6	2.0	28
Mélanome cutané	0.01	[<.01;0.02]	0.50	[0.36;0.69]	0.72	[0.56;0.93]	1.4	1.9	80
Corps utérin	0.02	[0.01;0.03]	0.40	[0.31;0.53]	0.93	[0.78;1.10]			
Rein	0.02	[0.01;0.04]	0.39	[0.28;0.56]	0.86	[0.69;1.09]			
Côlon/rectum	0.02	[0.01;0.02]	0.31	[0.27;0.37]	0.46	[0.40;0.52]	1.6	3.5	25
Vessie	0.03	[0.02;0.06]	0.30	[0.20;0.47]	0.76	[0.58;0.99]			
Œsophage	0.02	[0.01;0.05]	0.20	[0.12;0.35]	0.48	[0.34;0.67]	4.5	9.4	20
Larynx	0.03	[0.01;0.09]	0.18	[0.07;0.49]	0.46	[0.25;0.85]			
Estomac	0.01	[0.01;0.02]	0.17	[0.11;0.27]	0.40	[0.30;0.53]			
Foie	0.01	[<.01;0.01]	0.17	[0.10;0.29]	0.53	[0.40;0.70]	4.5	8.5	106
Ovaire	<0.01	[<.01;0.01]	0.17	[0.12;0.23]	0.43	[0.35;0.52]			
Pancréas	0.01	[0.01;0.02]	0.17	[0.12;0.22]	0.59	[0.51;0.69]	4.5	7.6	49
Tête et cou	0.03	[0.02;0.05]	0.12	[0.08;0.17]	0.35	[0.27;0.44]			
Système nerveux central	<0.01	[<.01;0.01]	0.10	[0.06;0.17]	0.27	[0.20;0.37]	2.3	8.5	91
Poumon	0.01	[0.01;0.01]	0.10	[0.08;0.12]	0.23	[0.19;0.26]	3.3	15	32

Modèles de régression logistique ajustés sur l'âge (B-spline de degré 3), le sexe et la région de décès ; France métropolitaine, 2000-2013.

OR: odds ratio ; RR: risque relatif ; CI 95% : intervalle de confiance à 95%.

^a Exclusion des autres localisations cancéreuses, des cancers multiple, et des hémopathies malignes.

L'amplitude des biais a été estimée à partir des ratios suivants :

^b **Biais de collision** = RR de l'étude de Fang *et al.* / OR estimé à partir des données de la simulation n°2

^c **Biais de déclaration** = OR estimé à partir des données de la simulation n°2 / OR estimé à partir des décès observés

4. DISCUSSION

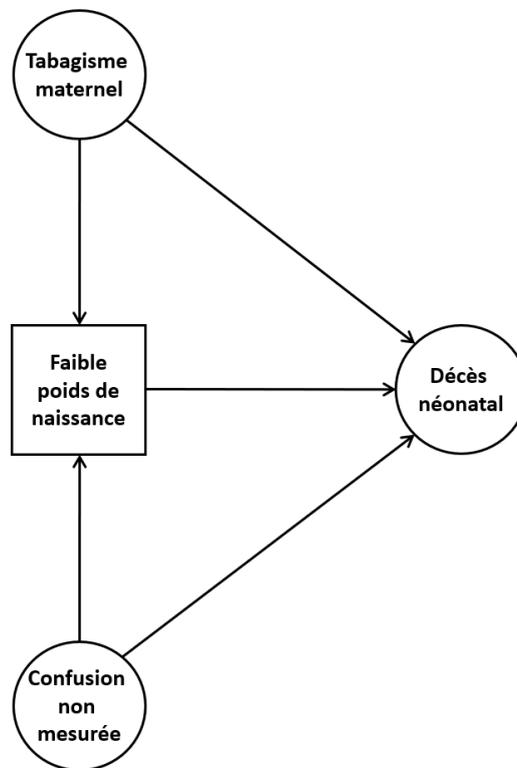
Nous avons démontré ici que l'estimation des associations entre pathologies ou état de santé à partir des données des certificats de décès est exposée à des biais, et nous avons évalué leur sens et leur amplitude dans la mesure de l'association entre cancer et suicide. Lorsqu'elle était évaluée à partir des données des certificats de décès, celle-ci était négative (OR variant de 0,24 pour le cancer de la prostate à 0,01 pour les cancers du système nerveux central et le mélanome cutané). Toutefois, des études longitudinales antérieures avaient mis en évidence des associations positives, notamment l'étude de Fang *et al.* dont les auteurs ont constaté un risque relatif de suicide allant de 1,4 à 4,5, selon la localisation cancéreuse (Fang et al. 2012). Cette divergence de résultats peut en partie être attribuable au biais de collision, qui survient inévitablement lorsque les associations entre cancers et suicide sont évaluées à partir des données des certificats de décès (Cole et al. 2010; Hernán et Robins 2020). Nous avons réalisé des simulations pour reproduire artificiellement ce biais de collision en générant des décès à partir des statistiques nationales d'incidence et de mortalité par cancer et par suicide. Les analyses effectuées sur ces décès simulés ont montré que conditionner l'inclusion dans la population d'étude sur le fait d'être décédé biaise les résultats vers des associations négatives, le biais augmentant avec la létalité de la localisation cancéreuse. Cependant, ce biais de collision est loin d'expliquer totalement les écarts entre les résultats basés sur les certificats de décès et ceux rapportés par Fang *et al.* Bien qu'il y ait d'autres explications possibles (les deux populations sources étaient différentes, l'étude de Fang *et al.* ayant été conduite en Suède), le biais restant peut très vraisemblablement être attribué largement à un biais de déclaration (Aouba et al. 2011; Richaud-Eyraud, Rondet, et al. 2018). Notre approximation de l'amplitude de ce biais de déclaration était beaucoup plus forte que celle du biais de collision et dépendait, elle aussi, de la localisation cancéreuse, mais pas de sa létalité. D'autres facteurs, tels que la connaissance du lien entre cancer et suicide par le médecin certificateur, pourraient être en jeu, si ceux-ci dépendent de la localisation cancéreuse.

4.1. Le biais de collision

La première description du biais de collision est récente (Greenland 2003) et ce biais est de plus en plus connu et pris en considération par les épidémiologistes. Cette forme de biais de sélection a été à l'origine de nombreux débats scientifiques, notamment autour du « paradoxe du poids de naissance » (*birth weight paradox*). Considérons, par exemple, le risque de décès néonatal associé au tabagisme maternel, dont on sait qu'il augmente à la fois les risques de faible poids de naissance et de mortalité néonatale (Figure 10). La comparaison des taux de mortalité entre les bébés de faible poids de naissance nés de mères fumeuses et ceux nés de mères non-fumeuses conduit paradoxalement à

trouver des taux de mortalité plus faibles chez les bébés de mères fumeuses (Wilcox 1993). De tels résultats ont pu « semer le doute » dans la communauté scientifique sur l'impact négatif du tabagisme maternel (Yerushalmy 1971). Toutefois, ce paradoxe peut s'expliquer par un biais de collision, comme l'ont démontré Hernández-Díaz *et al.* (Hernández-Díaz, Schisterman, et Hernán 2006). En effet, le faible poids de naissance est un *collider* sur lequel la sélection de la population d'étude est conditionnée, car il s'agit d'un effet commun du tabagisme maternel et d'autres causes non mesurées (telles que les malformations à la naissance ou la malnutrition, par exemple).

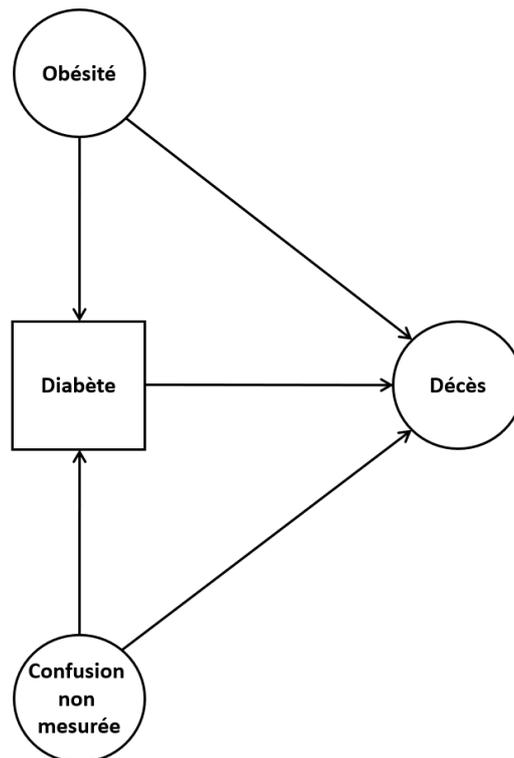
Figure 10 : Diagramme acyclique orienté (DAG) représentant le processus causal sous-jacent dans le « paradoxe du poids de naissance » (*birth weight paradox*)



Le faible poids de naissance est un *collider* sur lequel la population étudiée est conditionnée. Le faible poids de naissance est en outre un médiateur entre le tabagisme maternel et le décès néonatal. Le décès néonatal est également un *collider*, mais la sélection de la population d'étude n'est pas conditionnée sur ce facteur. Ce *collider* ne génère donc pas de biais de collision.

Le « paradoxe de l'obésité » (*obesity paradox*) est un autre exemple de controverse scientifique généré par un biais de collision. Ce paradoxe fait référence à une mortalité plus faible observée chez les patients obèses, et constatée par exemple chez les patients diabétiques (Banack et Kaufman 2014; Carnethon et al. 2012; Sperrin et al. 2016; Viallon et Dufournet 2017) (Figure 11).

Figure 11 : Diagramme acyclique orienté (DAG) représentant le processus causal sous-jacent dans le « paradoxe de l'obésité » (*obesity paradox*)



Le diabète est un *collider* sur lequel la population étudiée est ici conditionnée. Le diabète (ou autre maladie chronique) est également un médiateur entre l'obésité et le décès.

Ainsi, le biais de collision devrait être pris en considération dans toutes les études observationnelles à partir du moment où le design ne fait appel qu'à des cas (*case-only designs*) (Cole et al. 2010), notamment celles analysant les associations de causes de décès à partir des certificats de décès. À notre connaissance, notre étude est la première à considérer le biais de collision dans ce type d'études particulier.

4.2. Le biais de déclaration

L'interprétation du biais de déclaration est plus laborieuse et nécessite de prendre en considération ses deux sources. Comme évoqué plus haut, ce type de biais d'information est secondaire à :

- (1) La différence entre ce qui est demandé au médecin certificateur (c'est-à-dire, de déclarer la séquence causale de pathologies et de traumatismes ayant conduit au décès), et l'information attendue classiquement en épidémiologie (c'est-à-dire, l'ensemble des pathologies concomitantes au décès, qu'elles soient ou non impliquées dans la survenue du décès (OMS 2008).

Cette spécificité confère aux bases de données sur les causes multiples de décès leur intérêt particulier, puisqu'elle permet d'évaluer des relations causales entre pathologies ou états de santé, renseignant sur un savoir expert sur la direction des liens de causalité, indisponible la plupart du temps dans les autres bases de données sanitaires exhaustives.

Le biais de déclaration s'explique aussi par :

- (2) L'incomplétude potentielle des informations renseignées par le médecin certificateur.

Elle dépend de la connaissance qu'a le médecin certificateur des antécédents médicaux du sujet décédé (qui peut ne pas être un de ses patients, en particulier pour les suicides et autres morts violentes) et de la connaissance (ou de l'intuition) de la possibilité d'une association causale entre la cause initiale du décès et ses comorbidités (Mieno et al. 2016; Smith Sehdev et Hutchins 2001). Dans notre application, sans connaissance ou intuition du lien plausible entre cancer et suicide, le médecin certificateur pourrait ne pas mentionner le cancer sur le certificat.

4.3. Le biais de confusion non mesurée

La confusion non mesurée est une source de biais que nous n'avons pas abordée dans cette étude (Greenland et Morgenstern 2001). Nous avons privilégié le fait de nous concentrer sur les biais de collision et de déclaration pour des raisons pédagogiques afin de les identifier de manière précise. La confusion non mesurée est souvent impliquée lorsqu'on veut estimer des associations causales à partir de données observationnelles. Dans notre exemple, nous avons cherché à comparer nos OR « d'association » avec les risques relatifs « d'association » de Fang *et al.* (par opposition à des OR et

risques relatifs causaux).⁵ Dans ce cadre, la confusion résiduelle peut être considérée comme négligeable, et comporte essentiellement les facteurs sur lesquels Fang *et al.* ont ajusté leurs modèles et que nous n'avons pas pris en compte ici (Fang et al. 2012). Notre étude et celle de Fang *et al.* ont toutes deux été ajustées sur l'âge et le sexe, qui sont des facteurs de confusion majeurs dans l'association entre cancer et suicide. Fang *et al.* ont également ajusté leurs modèles sur le statut matrimonial, la catégorie socio-professionnelle et le niveau d'éducation, mais ils n'ont pas ajusté sur d'autres facteurs de confusion majeurs de l'association entre cancer et suicide, tels que la consommation d'alcool (Baan et al. 2007; Hawton et van Heeringen 2009).

4.4. Conclusions

Si les difficultés liées à l'utilisation des données exhaustives de causes multiples de décès pour évaluer des associations entre pathologies ont été soulignées de longue date (McLaughlin et al. 1985; Rothman et al. 2012; Wacholder et al. 1992), notre étude avait pour objectif d'expliquer les mécanismes des biais impliqués dans ce type d'études. Nous avons démontré l'impossibilité de mesurer les associations causales à partir des données de causes multiples de décès. Nous avons eu recours à une étude de simulation pour évaluer l'amplitude des biais qui sont en jeu, en tenant compte des spécificités des données issues des certificats de décès. Même si nous aurions pu tenter de corriger le biais de collision dans notre illustration (par un indicateur de pronostic de la localisation cancéreuse tel que le taux de survie), nos résultats montrent que le biais de déclaration était d'une amplitude beaucoup plus importante et hétérogène selon les localisations cancéreuses. Ce biais ne peut être corrigé, car le mécanisme de cette hétérogénéité n'a pas pu être clairement associées aux caractéristiques des localisations cancéreuses. Dans les analyses d'associations de causes de décès s'appuyant exclusivement sur les données des certificats de décès, si, comme dans notre application, le biais de déclaration est trop fort, il n'est guère utile de corriger le biais de collision et les résultats de ces analyses ne doivent pas être extrapolés à la population générale. Les données sur les causes multiples de décès restent une source remarquablement riche en raison de leur construction standardisée et de leur comparabilité internationale, mais aussi parce qu'elles contiennent des informations causales orientées, intégrant l'expertise du médecin qui certifie le décès. La difficulté soulevée ici au sujet du biais de collision peut être étendue aux autres *case-only designs* (Cole et al. 2010), notamment aux

⁵ Référence aux termes retrouvés dans la littérature anglophone : *associational odds ratio* ou *associational relative risk* (Hernán, Hernández-Díaz, et Robins 2004; Hernán et Robins 2020).

études s'appuyant sur les bases de pharmacovigilance ou les registres de pathologies ; les problèmes liés aux biais de déclaration sont spécifiques à chaque base de données.

Ainsi, les données de causes multiples de décès devraient être analysées après avoir été chaînées de manière exhaustive à d'autres bases de données exhaustives, telles que les bases de données médico-administratives, afin de tirer pleinement bénéfice de leurs qualités et éviter de tirer des conclusions fondées sur des associations biaisées (Rey, Bounebache, et Rondet 2018; Lamarche-Vadel et al. 2014). Dans le chapitre suivant, les pathologies présentes lors du décès seront identifiées à partir des données de consommations de soins appariées aux certificats de décès au sein du SNDS. Celles-ci seront donc identifiées qu'elles aient participé à la survenue du décès ou non. Leurs prévalences seront comparées à celle de la population générale pour évaluer l'association des différentes pathologies considérées avec le décès par suicide. Cette approche permet d'éviter le biais de collision décrit ici, ainsi que le biais de déclaration propre aux données de certificats de décès.

CHAPITRE 3 : CONTACTS AVEC LE SYSTÈME DE SOINS DANS L'ANNÉE QUI PRÉCÈDE LE DÉCÈS PAR SUICIDE ET PATHOLOGIES PRÉVALENTES

1. CONTEXTE

L'identification des personnes à risque de suicide est cruciale pour la prévention, mais elle nécessite un contact préalable avec une personne capable d'aider ces individus pendant la période de crise suicidaire. Plusieurs études antérieures ont mis en évidence que les contacts avec le système de soins au cours des jours et mois précédant le suicide n'étaient pas rares. Une revue de la littérature a mis en évidence que 33% des personnes décédées par suicide avaient eu un contact avec des services de santé mentale dans l'année précédant leur décès, et 20% dans le mois précédent (Luoma, Martin, et Pearson 2002). Une surmortalité par suicide après hospitalisation en psychiatrie a également été décrite, en particulier au cours des premières semaines suivant la sortie d'hospitalisation (Dougall et al. 2014; Goldacre, Seagroatt, et Hawton 1993; Ho 2003; Luxton, Trofimovich, et Clark 2013; Olfson et al. 2016; Qin et Nordentoft 2005). Les données disponibles au sujet des contacts avec les services de santé somatique avant le décès par suicide sont plus limitées. Compte tenu de l'association entre pathologies physiques et suicide (Fang et al. 2012; Singhal et al. 2014; Walker et al. 2008), et du fait que la plupart des décès prématurés chez les personnes ayant fait une tentative de suicide sont dus à des causes naturelles (Bergen et al. 2012; Vuagnat et al. 2019), les contacts avec les services de santé non-psychiatriques des personnes décédées par suicide méritent de faire l'objet d'une étude plus approfondie. En outre, la plupart des études antérieures examinant les contacts avec le système de soins avant le décès par suicide ont été menées sur des échantillons de tailles relativement faibles (Andersen et al. 2000; Gairin, House, et Owens 2003; Deisenhammer et al. 2007a, 2007b; Turbelin et al. 2008; Denneson et al. 2010; Morrison et Laing 2011; De Leo et al. 2013; O'Neill, Graham, et Ennis 2019).

Un travail antérieur a montré la capacité des bases de remboursement de soins de l'Assurance Maladie française à décrire les pathologies et contacts avec le système de soins avant le décès toutes causes confondues (Poulalhon et al. 2017). Le chaînage récent de ces bases de données avec la base des causes médicales de décès au sein du SNDS offre désormais la possibilité de se concentrer plus spécifiquement sur le suicide (Tuppin et al. 2017). Une description détaillée des contacts avec le système de soins avant le décès par suicide peut aider à orienter la mise en œuvre des politiques de prévention du suicide en France, où la mortalité par suicide est l'une des plus élevées d'Europe (Eurostat 2020), et où la couverture d'assurance maladie et l'accès aux soins sont particulièrement bons. L'objectif de cette étude était donc de décrire les contacts avec le système de soins au cours de

l'année précédant le décès par suicide, et de comparer la prévalence des pathologies mentales et physiques au moment du décès chez ces personnes à celle de la population générale.

2. MÉTHODES

2.1. Sources de données

Cette étude a été réalisée à partir d'une extraction du SNDS réalisée par les services de la Caisse nationale de l'Assurance Maladie portant sur les consommations de soins des personnes décédées par suicide en France entre 2013 et 2015, mise à disposition, et exploitée à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina), sur le portail de la Cnam. Elle a fait l'objet d'un avis favorable du Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (avis Cerees numéro TPS 39875) et d'une autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (décision Cnil numéro DR-2018-147).

2.2. Population d'étude

La population étudiée était composée des personnes âgées de 15 ans ou plus, décédées en France entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2015, par suicide, c'est-à-dire ayant comme cause initiale de décès un code CIM-10 compris entre X60 et X84 ou le code Y87.0 (voir Tableau 1, page 30). La population étudiée a été restreinte aux bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie car l'information sur la date du décès, nécessaire au chaînage des données de remboursement de soins avec celles portant sur les causes médicales de décès, n'est disponible de manière exhaustive que dans ce régime d'affiliation pour la période d'étude. Le régime général est le régime d'assurance maladie qui couvre le plus grand nombre de bénéficiaires en France (76% des personnes vivant en France, et 61% des décès) (Poulalhon et al. 2017; Tuppin et al. 2017). Le taux de chaînage avec les données sur les causes médicales de décès est de 94% dans cette population (Tanguy-Melac et al. 2019). Ce régime couvre les travailleurs salariés, les retraités, les chômeurs et les personnes en situation de handicap. Les autres régimes sont plus spécifiques et concernent principalement les agriculteurs (mutualité sociale agricole) et les travailleurs indépendants (régime social des indépendants) (Tuppin et al. 2017).

2.3. Variables et méthodes statistiques

2.3.1. Consultations médicales et visites aux urgences

Les consultations médicales ont été identifiées à partir de la base de données DCIR pour les consultations libérales (en ville, ou en établissement de santé privé ou public), et à partir de la base de données PMSI pour les consultations ambulatoires publiques à l'hôpital. Les consultations ont été classées selon la spécialité du praticien, comme suit : médecin généraliste, psychiatre, autre spécialiste

libéral, et consultations médicales ambulatoires à l'hôpital toutes spécialités confondues (les données concernant la spécialité du praticien n'étant pas fiables pour ces consultations hospitalières). Les visites aux urgences ont été identifiées à partir de la base de données PMSI pour les hôpitaux publics, et de la base de données DCIR pour les hôpitaux et cliniques privés. Les motifs de consultation n'étaient disponibles ni pour les consultations médicales ni pour les visites aux urgences. Les effectifs et pourcentages de personnes consultant chacun de ces médecins ont été estimés pour les périodes suivantes : jour du décès, semaine, mois, trimestre et année précédant le décès. Le nombre moyen de chacun de ces contacts par individu pendant la période considérée a également été calculé. Les descriptions ont considéré l'ensemble de la population, puis ont été stratifiées par groupe d'âge et sexe.

Afin de considérer le jour de la tentative de suicide au lieu du jour du décès pour les personnes décédées à l'hôpital lors d'une hospitalisation pour tentative de suicide, une analyse de sensibilité a été effectuée en considérant la date d'entrée à l'hôpital comme référence au lieu de la date du décès. La date du décès a été maintenue pour toutes les autres situations.

2.3.2. *Lieu d'hospitalisation*

Le lieu d'hospitalisation a été identifié chaque jour durant les 6 mois glissants précédant le décès, à partir des dates d'entrée et de sortie d'hospitalisation disponibles dans le PMSI. La description a été effectuée sur l'ensemble de la population, puis stratifiées par sexe et groupe d'âge. Les lieux d'hospitalisation identifiés étaient les suivants :

- Les hospitalisations en secteur médecine, chirurgie, obstétrique (MCO) pour tentative de suicide (selon les diagnostics d'hospitalisation⁶),
- Les hospitalisations en MCO pour d'autres motifs,
- Les hospitalisations en psychiatrie (PSY) à temps complet (ou hospitalisations complètes),
- Les hospitalisations en psychiatrie à temps partiel (ou hospitalisations partielles),
- Les hospitalisations en soins de suite et réadaptation (SSR),
- Et les hospitalisations à domicile (HAD).

⁶ Les règles de codage n'autorisant pas de coder une tentative de suicide en diagnostic principal ou relié d'hospitalisation, seuls les diagnostics associés ont été recherchés (Agence technique de l'information sur l'hospitalisation 2016).

Les effectifs journaliers de personnes hospitalisées dans chacun de ces secteurs d'hospitalisation ont été estimés pendant les 6 mois glissants précédant le décès.

Les décès par suicide parmi les personnes hospitalisées le jour du décès peuvent avoir eu lieu à l'hôpital ou après la sortie de l'hôpital. Le mode de sortie a été utilisé pour distinguer les décès à l'hôpital des suicides survenus immédiatement après la sortie de l'hôpital pour ces personnes. Les proportions de chaque mode de sortie ont été estimées pour les différents secteurs d'hospitalisation étudiés. Par ailleurs, comme pour les consultations médicales et visites aux urgences, une analyse de sensibilité utilisant la date d'admission dans un service MCO pour tentative de suicide comme référence au lieu de la date du décès a également été réalisée pour les séjours hospitaliers.

2.3.3. Pathologies prévalentes

Les pathologies prévalentes ont été identifiées à l'aide l'outil de « cartographie des pathologies et des dépenses » développé par la Cnam afin d'analyser et suivre annuellement à partir des données de remboursement de soins du SNDS les dépenses relatives à différents groupes de pathologies (Caisse nationale de l'Assurance Maladie s. d.; Rachas et al. 2020; Tuppin et al. 2017). Des algorithmes combinant les diagnostics d'hospitalisation, les diagnostics des affections de longue durée (ALD, pouvant donner lieu à un remboursement à 100% des soins de santé relatifs à cette affection), et les remboursements des médicaments ont été définis afin d'identifier une liste de pathologies non exclusives les unes des autres. Ces algorithmes sont appliqués chaque année calendaire à chaque bénéficiaire du régime général pour déterminer s'il a reçu des soins au cours de l'année pour l'une des pathologies définies. Tous les algorithmes ont été soumis à l'examen d'experts et sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Algorithmes de la cartographie des pathologies et des patients utilisés dans cette étude

Pathologies	Sources de données utilisées et recul historique considéré pour l'année t ¹			
	Diagnostiques d'hospitalisation (codes CIM-10)	Diagnostiques d'ALD (codes CIM-10)	Médicaments remboursés ² (codes ATC)	Liste des codes CIM-10 inclus dans les algorithmes ³
Maladies psychiatriques				
Troubles de l'humeur	années t à t-4	année t	année t ⁴	F30-F34, F38-F45, F48
Troubles addictifs	années t à t-1	année t	-	F10-F19
Schizophrénie and autres troubles psychotiques	années t à t-4	année t	année t ⁴	F20-F25, F28-F29
Troubles psychiatriques ayant débuté dans l'enfance	années t à t-1	année t	-	F80-F84, F88-F95, F98
Déficience mentale	années t à t-1	année t	-	F70-F73, F78, F79
Autres troubles psychiatriques	années t à t-1	année t	-	autres codes parmi F- (n=21)
Cancers				
Cancer du sein de la femme	années t à t-1	années t à t-1	-	C50, D05
Cancer colorectal	années t à t-1	années t à t-1	-	C18-C20, D01.0, D01.1, D01.2
Cancer du poumon	années t à t-1	années t à t-1	-	C33, C34, D02.1, D02.2
Cancer de la prostate	années t à t-1	années t à t-1	-	C61, D07.5
Autres cancers (dont hémopathies malignes)	années t à t-1	années t à t-1	-	autres codes parmi C- ou D00-D09
Maladies cardioneurovasculaires				
Maladie coronaire	années t à t-4	année t	-	I20-I25
Accident vasculaire cérébral (aigu ou séquelle)	années t à t-4	année t	-	I60-I64, I67-I69, G81
Insuffisance cardiaque	années t à t-4	année t	-	I50, I11, I13, I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, K76.1, J81
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	années t à t-4	année t	-	I70, I73, I74, I70.2, I73.9, I74.0, I74.3, I74.4, I74.5
Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque	années t à t-4	année t	-	I44, I45, I47-I49
Maladie valvulaire	années t à t-4	année t	-	I05-I08, I34-I39
Embolie pulmonaire aiguë	année t	-	-	I26
Autres affections cardiovasculaires	-	année t	-	autres codes surtout parmi I- (n=42)
Maladies neurologiques ou dégénératives				
Démences (dont maladie d'Alzheimer)	années t à t-4	année t	années t à t-1	F00-F03, F05.1, G30
Maladie de Parkinson	années t à t-4	année t	année t	F02.3, G20
Sclérose en plaque	années t à t-4	année t	-	G35
Paraplégie ou tétraplégie	années t à t-4	année t	-	G82
Myopathie and myasthénie	années t à t-4	année t	-	G70-G73
Épilepsie	années t à t-4	année t	-	G40, G41
Autres affections neurologiques	-	année t	-	nombreux codes

Pathologies	Sources de données utilisées et recul historique considéré pour l'année t ¹			
	Diagnostiques d'hospitalisation (codes CIM-10)	Diagnostiques d'ALD (codes CIM-10)	Médicaments remboursés ² (codes ATC)	Liste des codes CIM-10 inclus dans les algorithmes ³
Diabète	années t à t-1	année t	années t à t-1	E10-E14, G59.0, G63.2, G73.0, G99.0, H28.0, H36.0, I79.2, L97, M14.2, M14.6, N08.3
Maladies respiratoires chroniques	années t à t-4	année t	année t	J40-J47, J96, J98
Maladies inflammatoires chroniques				
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	années t à t-4	année t	-	K50, K51, M07.4, M07.5
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	années t à t-4	année t	-	M05, M06, M08, M09
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	années t à t-4	année t	-	M07, M08.1, M45, M46
Autres maladies inflammatoires chroniques (vascularites)	années t à t-4	année t	-	L93-L94, M30-M36
Maladies rares				
Maladies métaboliques héréditaires ou amylose	années t à t-4	année t	-	nombreux codes surtout parmi E-
Hémophilie ou troubles graves de l'hémostase	années t à t-4	année t	-	D66-D69
Infection à VIH⁵	années t à t-4	année t	année t	B20-B24, F02.4, Z21
Insuffisance rénale chronique terminale	années t à t-4	année t	année t	-
Maladies hépatiques et pancréatiques	années t à t-4	année t	année t	B18, I85, K70-K76, K85, K86, Z94.4

ALD : Affection de longue durée ; ATC : Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique ; CIM-10 : Classification internationale des maladies, dixième édition ; VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

¹ Les définitions et contenu détaillés des algorithmes sont disponibles sur le lien suivant :

http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Cartographie_des_pathologies_methodologie_detaillée.pdf

Les algorithmes ont été soumis à revue d'experts, disponible sur : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Rapport_Etude_algorithmes_partie1.pdf

² Au moins trois remboursements à des dates différentes

³ Pour chaque algorithme, un sous-ensemble précis des codes mentionnés est considéré en fonction de la source (diagnostics ALD, diagnostics principaux, reliés ou associés du PMSI).

⁴ Médicaments considérés uniquement si les diagnostics hospitaliers sont antérieurs à l'année t-1 (si les diagnostics sont identifiés au cours des séjours des années t-4, t-3 ou t-2)

⁵ Algorithme incluant des actes de biologie médicale

Afin de tenir compte de la définition calendaire des algorithmes dans cette étude (la probabilité d'identifier des affections aiguës étant plus faible pour un individu décédé début janvier que pour un individu décédé fin décembre), les affections prévalentes ont été identifiées en utilisant les variables de la cartographie à la fois pour l'année du décès et pour l'année précédente.

Des ratios standardisés de prévalence (SPR) ont été calculés pour comparer les taux de prévalence de chacune de ces pathologies chez les personnes décédées par suicide avec ceux dans la population générale en 2014 (en considérant uniquement les bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie âgés de 15 ans et plus), qui a servi de groupe de référence pour la standardisation. Pour obtenir le SPR, on calcule le nombre E d'individus malades attendu chez les individus décédés par suicide si le taux de prévalence était le même que dans la population de référence. E est la somme pour chaque strate d'âge et sexe des effectifs de malades attendus si le taux de prévalence par classe d'âge et sexe était le même chez les individus décédés par suicide que dans la population générale. On obtient ainsi le SPR en divisant le nombre O de malades observé par le nombre E correspondant :

$$SPR = \frac{O}{E}$$

Le SPR est ainsi une approximation du risque relatif de pathologie chez les suicidés par rapport à la population générale. Les intervalles de confiance à 95% (IC95%) des SPR ont été estimés selon la méthode de Byar (Breslow et Day 1987) :

$$Borne\ inférieure = \frac{O}{E} \times \left(1 - \frac{1}{9 \times O} - \frac{1,96}{3 \times \sqrt{O}}\right)^3$$

$$Borne\ supérieure = \frac{O + 1}{E} \times \left(1 - \frac{1}{9 \times (O + 1)} + \frac{1,96}{3 \times \sqrt{O + 1}}\right)^3$$

Les parts de décès attribuables à chaque pathologie (PA) ont été calculées à partir des SPR obtenus et des taux de prévalence des expositions aux pathologies en population générale (PE) en utilisant la méthode de Levin (Levin 1953), où le risque relatif de survenue de l'événement d'intérêt a été remplacé par le SPR :

$$PA = PE \times \frac{SPR - 1}{1 + PE \times (SPR - 1)}$$

Appliquée à notre problématique, la formule de Levin s'appuie sur le risque relatif de suicide selon la présence de la maladie. Ici, pour passer du risque relatif de maladie selon le fait d'être décédé par suicide ou non au risque relatif de suicide selon la présence de la maladie, le calcul fait l'hypothèse de la rareté de l'événement étudié. À défaut, les risques relatifs utilisés sont biaisés vers une diminution

de l'amplitude de l'association, et, en cas d'association positive, vers une sous-estimation des parts attribuables.

Les parts attribuables obtenues ont été appliquées au nombre annuel de décès par suicide observé en France pendant la période d'étude (tous régimes d'assurance maladie confondus) afin d'estimer les nombres annuels de décès par suicide attribuables à chaque pathologie, sous l'hypothèse d'une association causale entre la pathologie et le décès par suicide et d'une fraction attribuable identique entre les différents régimes d'assurance maladie.

3. RÉSULTATS

3.1. Description de la population d'étude

Sur les 27 928 décès par suicide recensés chez les personnes âgées de 15 ans et plus en France entre 2013 et 2015, 19 144 (68,5%) sont survenus chez des bénéficiaires du régime général pour lesquels les données de remboursement de soins étaient chaînées aux données sur les causes de décès, et ont été inclus dans cette étude. Les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude issues des informations disponibles dans les certificats de décès sont présentées dans le Tableau 9. Les trois quarts des personnes décédées par suicide étaient des hommes, principalement âgés de 25 à 64 ans. Soixante-quatre pour cent étaient célibataires, veufs ou divorcés. Soixante-trois pour cent sont morts à domicile, 11,9% à l'hôpital et 10,4% sur la voie publique.

Tableau 9 : Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude (N=19 144), selon les informations issues des certificats de décès

	Effectif	%
Année de décès		
2013	6 482	33,9
2014	6 304	32,9
2015	6 358	33,2
Âge et sexe		
<i>Hommes</i>	14 137	73,9
15-24 ans	588	3,1
25-49 ans	5 839	30,5
50-64 ans	3 952	20,6
65 ans et plus	3 758	19,6
<i>Femmes</i>	5 007	26,2
15-24 ans	220	1,2
25-49 ans	1 715	9,0
50-64 ans	1 632	8,5
65 ans et plus	1 440	7,5
Lieu de décès		
Domicile	12 010	62,7
Hôpital ou clinique	2 276	11,9
Maison de retraite	207	1,1
Voie publique	1 987	10,4
Autre, non spécifié ou manquant	2 664	13,9
Statut matrimonial		
Célibataire	6 952	36,3
Marié-e	7 232	37,8
Veuf-ve	1 937	10,1
Divorcé-e	3 021	15,8
Manquant	2	0,01

3.2. Consultations médicales et visites aux urgences

Sur l'ensemble des 19 144 décès par suicide inclus dans l'étude, 94% ont consulté un médecin ou se sont rendus aux urgences dans l'année précédant le décès par suicide, et un tiers durant les sept derniers jours (Tableau 10). La plupart de ces consultations concernaient le médecin généraliste et, dans une moindre mesure, les services d'accueil des urgences. Les consultations chez un psychiatre libéral étaient moins fréquentes. Dans le détail, 89% des personnes décédées par suicide ont consulté un médecin généraliste dans l'année précédant le décès, 46% dans le mois précédent, 21% pendant la semaine précédente et 5% le jour du décès. Les taux de visites aux urgences étaient de : 46% dans l'année précédant le décès, 17% dans le mois précédent, 10% pendant la semaine précédente et 2,4% le jour du décès. Les taux de consultation chez un psychiatre libéral étaient de : 16% dans l'année précédant le décès, 8% dans le mois précédent, 3% pendant la semaine précédente et 0,3% le jour du décès.

Tableau 10 : Consultations médicales et visites aux urgences dans l'année précédant le décès par suicide

Période précédant le décès	Nombre de consultations		
	Nombre d'individus	par individu : Moyenne (médiane [IQR])	Proportion parmi la population d'étude
Toutes consultations médicales et visites aux urgences			
Jour du décès	1 618	1,00 (1 [1; 1])	8,5%
Semaine (7 jours)	6 529	1,41 (1 [1; 1])	34,1%
Mois (28 jours)	11 665	2,49 (2 [1; 3])	60,9%
Trimestre (90 jours)	15 494	5,41 (4 [2; 6])	80,9%
Année (365 jours)	18 030	16,30 (11 [5; 20])	94,2%
Consultations chez un médecin généraliste			
Jour du décès	968	1,00 (1 [1; 1])	5,1%
Semaine (7 jours)	4 042	1,18 (1 [1; 1])	21,1%
Mois (28 jours)	8 835	1,67 (1 [1; 2])	46,2%
Trimestre (90 jours)	13 549	3,08 (2 [1; 4])	70,8%
Année (365 jours)	17 080	8,70 (7 [3; 12])	89,2%
Consultations chez un psychiatre libéral			
Jour du décès	52	1,00 (1 [1; 1])	0,3%
Semaine (7 jours)	601	2,07 (1 [1; 2])	3,1%
Mois (28 jours)	1 450	3,87 (1 [1; 3])	7,6%
Trimestre (90 jours)	2 156	8,80 (3 [2; 8])	11,3%
Année (365 jours)	3 070	21,6 (9 [3; 27])	16,0%
Consultations chez d'autres médecins spécialistes libéraux			
Jour du décès	76	1,00 (1 [1; 1])	0,4%
Semaine (7 jours)	1 012	1,36 (1 [1; 1])	5,3%
Mois (28 jours)	2 973	1,78 (1 [1; 2])	15,5%
Trimestre (90 jours)	6 272	2,64 (2 [1; 3])	32,8%
Année (365 jours)	12 147	5,09 (3 [1; 6])	63,5%
Consultations médicales hospitalières ambulatoires (toutes spécialités)			
Jour du décès	182	1,00 (1 [1; 1])	1,0%
Semaine (7 jours)	863	1,08 (1 [1; 1])	4,5%
Mois (28 jours)	2 044	1,26 (1 [1; 1])	10,7%
Trimestre (90 jours)	4 166	1,68 (1 [1; 2])	21,8%
Année (365 jours)	8 180	2,78 (2 [1; 3])	42,7%
Visites aux urgences en secteur MCO*			
Jour du décès	465	1,00 (1 [1; 1])	2,4%
Semaine (7 jours)	1 853	1,07 (1 [1; 1])	9,7%
Mois (28 jours)	3 206	1,20 (1 [1; 1])	16,7%
Trimestre (90 jours)	5 137	1,43 (1 [1; 2])	26,8%
Année (365 jours)	8 855	2,01 (1 [1; 2])	46,3%

IQR : intervalle interquartile ; MCO : médecine, chirurgie, obstétrique.

* Y compris les visites aux urgences suivies d'un transfert en hospitalisation.

Le Tableau 11 présente ces taux en utilisant la date d'hospitalisation en MCO pour tentative de suicide comme date d'index pour les personnes décédées dans ce contexte ; les résultats de cette analyse sont cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Tableau 11 : Consultations médicales et visites aux urgences dans l'année précédant le décès par suicide, ou l'hospitalisation en secteur MCO pour tentative de suicide fatale

Période précédant le décès	Nombre de consultations		Proportion parmi la population d'étude
	Nombre d'individus	par individu : Moyenne (médiane [IQR])	
Toutes consultations médicales et visites aux urgences			
Jour du décès	1 711	1,00 (1 [1; 1])	8,9%
Semaine (7 jours)	6 629	1,43 (1 [1; 2])	34,6%
Mois (28 jours)	11 701	2,52 (2 [1; 3])	61,1%
Trimestre (90 jours)	15 500	5,44 (4 [2; 6])	81,0%
Année (365 jours)	18 030	16,36 (11 [5; 20])	94,2%
Consultations chez un médecin généraliste			
Jour du décès	1 007	1,00 (1 [1; 1])	5,3%
Semaine (7 jours)	4 156	1,18 (1 [1; 1])	21,7%
Mois (28 jours)	8 903	1,68 (1 [1; 2])	46,5%
Trimestre (90 jours)	13 561	3,09 (2 [1; 4])	70,8%
Année (365 jours)	17 080	8,70 (7 [3; 12])	89,2%
Consultations chez un psychiatre libéral			
Jour du décès	59	1,00 (1 [1; 1])	0,3%
Semaine (7 jours)	623	2,08 (1 [1; 2])	3,3%
Mois (28 jours)	1 459	3,90 (1 [1; 3])	7,6%
Trimestre (90 jours)	2 159	8,81 (3 [2; 8])	11,3%
Année (365 jours)	3 070	21,65 (9 [3; 27])	16,0%
Consultations chez d'autres médecins spécialistes libéraux			
Jour du décès	91	1,00 (1 [1; 1])	0,5%
Semaine (7 jours)	1 046	1,31 (1 [1; 1])	5,5%
Mois (28 jours)	3 004	1,76 (1 [1; 2])	15,7%
Trimestre (90 jours)	6 289	2,63 (2 [1; 3])	32,9%
Année (365 jours)	12 147	5,09 (3 [1; 6])	63,5%
Consultations médicales hospitalières ambulatoires (toutes spécialités)			
Jour du décès	217	1,00 (1 [1; 1])	1,1%
Semaine (7 jours)	896	1,08 (1 [1; 1])	4,7%
Mois (28 jours)	2 060	1,26 (1 [1; 1])	10,8%
Trimestre (90 jours)	4 175	1,68 (1 [1; 2])	21,8%
Année (365 jours)	8 182	2,78 (2 [1; 3])	42,7%
Visites aux urgences en secteur MCO*			
Jour du décès	1 197	1,00 (1 [1; 1])	6,3%
Semaine (7 jours)	2 047	1,07 (1 [1; 1])	10,7%
Mois (28 jours)	3 242	1,20 (1 [1; 1])	16,9%
Trimestre (90 jours)	5 141	1,43 (1 [1; 2])	26,9%
Année (365 jours)	8 854	2,01 (1 [1; 2])	46,2%

IQR : intervalle interquartile ; MCO : médecine, chirurgie, obstétrique.

* Y compris les visites aux urgences suivies d'un transfert en hospitalisation.

Les tableaux pages 79 et suivantes présentent ces taux stratifiés par groupe d'âge et sexe (Tableau 12 pour les hommes, Tableau 13 pour les femmes) ainsi que les taux de visites aux urgences en distinguant les visites suivies d'une hospitalisation de celles qui ne le sont pas. Les consultations médicales sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes ; les visites aux urgences non suivies d'une hospitalisation en MCO sont plus fréquentes dans les groupes d'âge plus jeunes. Les consultations avec un médecin généraliste ou un spécialiste autre que psychiatre sont plus fréquentes chez les personnes âgées de 65 ans ou plus, et les consultations chez un psychiatre sont deux fois plus fréquentes chez les personnes âgées de 25 à 64 ans que dans les groupes d'âge plus jeunes et plus âgés.

Tableau 12 : Consultations médicales et visites aux urgences dans l'année précédant le décès par suicide par groupe d'âge, chez les hommes

Période précédant le décès	Hommes, 15-24 ans			Hommes, 25-49 ans			Hommes, 50-64 ans			Hommes, 65 ans et plus		
	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude
Toutes consultations médicales et visites aux urgences												
Jour du décès	27	1,00	4,6%	432	1,00	7,4%	307	1,00	7,8%	390	1,00	10,4%
Semaine (7 j.)	127	1,25	21,6%	1 613	1,31	27,6%	1 225	1,35	31,0%	1 607	1,51	42,8%
Mois (28 j.)	224	1,86	38,1%	2 920	2,13	50,0%	2 255	2,27	57,1%	2 763	2,77	73,5%
Trimestre (90 j.)	337	3,10	57,3%	4 147	4,28	71,0%	3 104	4,92	78,5%	3 459	6,00	92,0%
Année (365 j.)	502	7,18	85,4%	5 301	11,49	90,8%	3 668	14,84	92,8%	3 676	18,64	97,8%
Consultations chez un médecin généraliste												
Jour du décès	16	1,00	2,7%	241	1,00	4,1%	191	1,00	4,8%	262	1,00	7,0%
Semaine (7 j.)	62	1,16	10,5%	947	1,13	16,2%	751	1,12	19,0%	1 106	1,24	29,4%
Mois (28 j.)	128	1,51	21,8%	2 092	1,52	35,8%	1 692	1,55	42,8%	2 269	1,84	60,4%
Trimestre (90 j.)	238	2,08	40,5%	3 370	2,62	57,7%	2 731	2,77	69,1%	3 237	3,53	86,1%
Année (365 j.)	424	4,12	72,1%	4 853	6,63	83,1%	3 481	7,77	88,1%	3 597	10,53	95,7%
Consultations chez un psychiatre libéral												
Jour du décès	*	1,00	*	18	1,00	0,3%	7	1,00	0,2%	8	1,00	0,2%
Semaine (7 j.)	6	2,50	1,0%	156	1,83	2,7%	119	2,00	3,0%	54	2,52	1,4%
Mois (28 j.)	16	3,44	2,7%	349	3,62	6,0%	279	3,64	7,1%	133	4,03	3,5%
Trimestre (90 j.)	28	5,82	4,8%	526	8,71	9,0%	425	8,50	10,8%	200	7,60	5,3%
Année (365 j.)	46	15,85	7,8%	818	18,11	14,0%	576	22,86	14,6%	281	16,87	7,5%
Consultations chez d'autres médecins spécialistes libéraux												
Jour du décès	*	1,00	*	24	1,00	0,4%	10	1,00	0,3%	17	1,00	0,5%
Semaine (7 j.)	13	1,00	2,2%	133	1,29	2,3%	188	1,27	4,8%	382	1,51	10,2%
Mois (28 j.)	38	1,50	6,5%	485	1,45	8,3%	556	1,58	14,1%	984	2,27	26,2%
Trimestre (90 j.)	80	2,29	13,6%	1 123	2,02	19,2%	1 212	2,35	30,7%	1 877	3,41	49,9%
Année (365 j.)	228	2,68	38,8%	2 724	3,18	46,7%	2 434	4,49	61,6%	2 960	7,44	78,8%

Période précédant le décès	Hommes, 15-24 ans			Hommes, 25-49 ans			Hommes, 50-64 ans			Hommes, 65 ans et plus		
	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude
Consultations médicales hospitalières ambulatoires (toutes spécialités)												
Jour du décès	*	1,00	*	61	1,00	1,0%	40	1,00	1,0%	33	1,00	0,9%
Semaine (7 j.)	24	1,04	4,1%	256	1,13	4,4%	171	1,06	4,3%	181	1,07	4,8%
Mois (28 j.)	54	1,22	9,2%	561	1,27	9,6%	372	1,27	9,4%	495	1,28	13,2%
Trimestre (90 j.)	102	1,67	17,3%	1 133	1,65	19,4%	782	1,68	19,8%	948	1,76	25,2%
Année (365 j.)	224	2,33	38,1%	2 314	2,52	39,6%	1527	2,85	38,6%	1 663	3,05	44,3%
Visites aux urgences en secteur MCO, suivies ou non d'une hospitalisation												
Jour du décès	8	1,00	1,4%	127	1,00	2,2%	85	1,00	2,2%	91	1,00	2,4%
Semaine (7 j.)	53	1,04	9,0%	547	1,09	9,4%	319	1,06	8,1%	366	1,05	9,7%
Mois (28 j.)	80	1,29	13,6%	900	1,23	15,4%	538	1,19	13,6%	717	1,17	19,1%
Trimestre (90 j.)	133	1,41	22,6%	1 489	1,46	25,5%	875	1,41	22,1%	1 101	1,39	29,3%
Année (365 j.)	269	1,85	45,7%	2 671	2,08	45,7%	1571	1,88	39,8%	1 689	1,87	44,9%
Visites aux urgences en secteur MCO, non suivies d'une hospitalisation												
Jour du décès	*	1,00	*	72	1,00	1,2%	50	1,00	1,3%	37	1,00	1,0%
Semaine (7 j.)	17	1,18	2,9%	238	1,10	4,1%	135	1,06	3,4%	119	1,06	3,2%
Mois (28 j.)	35	1,43	6,0%	459	1,19	7,9%	259	1,21	6,6%	261	1,15	6,9%
Trimestre (90 j.)	80	1,48	13,6%	908	1,36	15,6%	485	1,35	12,3%	466	1,30	12,4%
Année (365 j.)	212	1,76	36,1%	1 948	1,81	33,4%	995	1,65	25,2%	869	1,52	23,1%
Visites aux urgences en secteur MCO, suivies d'une hospitalisation												
Jour du décès	*	1,00	*	55	1,00	0,9%	35	1,00	0,9%	55	1,00	1,5%
Semaine (7 j.)	36	1,03	6,1%	336	1,02	5,8%	196	1,02	5,0%	260	1,01	6,9%
Mois (28 j.)	52	1,10	8,8%	527	1,10	9,0%	319	1,06	8,1%	507	1,08	13,5%
Trimestre (90 j.)	66	1,14	11,2%	797	1,23	13,6%	503	1,20	12,7%	773	1,22	20,6%
Année (365 j.)	104	1,30	17,7%	1 384	1,56	23,7%	927	1,48	23,5%	1 228	1,52	32,7%

MCO : médecine, chirurgie, obstétrique.

* Effectif inférieur ou égal à 5.

Tableau 13 : Consultations médicales et visites aux urgences dans l'année précédant le décès par suicide par groupe d'âge, chez les femmes

Période précédant le décès	Femmes, 15-24 ans			Femmes, 25-49 ans			Femmes, 50-64 ans			Femmes, 65 ans et plus		
	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude
Toutes consultations médicales et visites aux urgences												
Jour du décès	18	1.00	8.2%	156	1.00	9.1%	153	1.00	9.4%	135	1.00	9.4%
Semaine (7 j.)	62	1.52	28.2%	651	1.44	38.0%	634	1.46	38.8%	610	1.49	42.4%
Mois (28 j.)	112	2.59	50.9%	1,151	2.65	67.1%	1,158	2.81	71.0%	1,082	2.85	75.1%
Trimestre (90 j.)	164	4.63	74.5%	1,470	6.39	85.7%	1,465	6.94	89.8%	1,348	6.46	93.6%
Année (365 j.)	210	13.12	95.5%	1,669	21.31	97.3%	1,584	24.13	97.1%	1,420	21.03	98.6%
Consultations chez un médecin généraliste												
Jour du décès	*	1.00	*	82	1.00	4.8%	99	1.00	6.1%	73	1.00	5.1%
Semaine (7 j.)	28	1.11	12.7%	378	1.20	22.0%	373	1.18	22.9%	397	1.19	27.6%
Mois (28 j.)	78	1.50	35.5%	831	1.70	48.5%	865	1.69	53.0%	880	1.82	61.1%
Trimestre (90 j.)	135	2.42	61.4%	1,280	3.28	74.6%	1,298	3.41	79.5%	1,260	3.59	87.5%
Année (365 j.)	195	6.14	88.6%	1,597	9.96	93.1%	1,540	10.81	94.4%	1,393	11.42	96.7%
Consultations chez un psychiatre libéral												
Jour du décès	*	1.00	*	*	1.00	*	7	1.00	0.4%	6	1.00	0.4%
Semaine (7 j.)	9	3.00	4.1%	106	1.81	6.2%	105	2.11	6.4%	46	2.83	3.2%
Mois (28 j.)	16	5.94	7.3%	260	3.62	15.2%	283	3.76	17.3%	114	5.63	7.9%
Trimestre (90 j.)	25	10.12	11.4%	369	9.00	21.5%	406	8.86	24.9%	177	10.85	12.3%
Année (365 j.)	33	29.03	15.0%	519	24.12	30.3%	537	25.00	32.9%	260	23.28	18.1%
Consultations chez d'autres médecins spécialistes libéraux												
Jour du décès	0	.	0.0%	14	1.00	0.8%	*	1.00	*	6	1.00	0.4%
Semaine (7 j.)	*	1.20	*	100	1.18	5.8%	84	1.21	5.1%	107	1.37	7.4%
Mois (28 j.)	24	1.25	10.9%	266	1.47	15.5%	296	1.52	18.1%	324	1.66	22.5%
Trimestre (90 j.)	59	1.68	26.8%	597	2.21	34.8%	674	2.51	41.3%	650	2.69	45.1%
Année (365 j.)	124	3.25	56.4%	1,267	4.45	73.9%	1,266	5.48	77.6%	1,144	5.76	79.4%

Période précédant le décès	Femmes, 15-24 ans			Femmes, 25-49 ans			Femmes, 50-64 ans			Femmes, 65 ans et plus		
	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude	Nombre d'individus	Nombre moyen de consultations par individu	Proportion de la population d'étude
Consultations médicales hospitalières ambulatoires (toutes spécialités)												
Jour du décès	*	1.00	*	23	1.00	1.3%	13	1.00	0.8%	8	1.00	0.6%
Semaine (7 j.)	9	1.00	4.1%	89	1.10	5.2%	74	1.05	4.5%	59	1.00	4.1%
Mois (28 j.)	27	1.15	12.3%	187	1.25	10.9%	184	1.21	11.3%	164	1.21	11.4%
Trimestre (90 j.)	48	1.60	21.8%	427	1.72	24.9%	386	1.66	23.7%	340	1.56	23.6%
Année (365 j.)	109	2.52	49.5%	853	3.02	49.7%	834	2.90	51.1%	656	2.60	45.6%
Visites aux urgences en secteur MCO, suivies ou non d'une hospitalisation												
Jour du décès	11	1.00	5.0%	52	1.00	3.0%	43	1.00	2.6%	48	1.00	3.3%
Semaine (7 j.)	30	1.00	13.6%	192	1.07	11.2%	163	1.07	10.0%	183	1.06	12.7%
Mois (28 j.)	51	1.20	23.2%	329	1.19	19.2%	270	1.20	16.5%	321	1.16	22.3%
Trimestre (90 j.)	73	1.64	33.2%	538	1.49	31.4%	450	1.42	27.6%	478	1.37	33.2%
Année (365 j.)	133	2.47	60.5%	944	2.29	55.0%	826	2.04	50.6%	752	1.90	52.2%
Visites aux urgences en secteur MCO, non suivies d'une hospitalisation												
Jour du décès	*	1.00	*	19	1.00	1.1%	18	1.00	1.1%	11	1.00	0.8%
Semaine (7 j.)	8	1.00	3.6%	80	1.04	4.7%	58	1.03	3.6%	47	1.02	3.3%
Mois (28 j.)	26	1.12	11.8%	155	1.15	9.0%	116	1.17	7.1%	105	1.14	7.3%
Trimestre (90 j.)	49	1.39	22.3%	293	1.44	17.1%	223	1.36	13.7%	184	1.29	12.8%
Année (365 j.)	104	2.17	47.3%	677	1.91	39.5%	529	1.67	32.4%	381	1.57	26.5%
Visites aux urgences en secteur MCO, suivies d'une hospitalisation												
Jour du décès	*	1.00	*	35	1.00	2.0%	26	1.00	1.6%	37	1.00	2.6%
Semaine (7 j.)	22	1.00	10.0%	124	1.06	7.2%	113	1.03	6.9%	142	1.04	9.9%
Mois (28 j.)	31	1.03	14.1%	205	1.10	12.0%	178	1.08	10.9%	233	1.10	16.2%
Trimestre (90 j.)	42	1.24	19.1%	329	1.21	19.2%	296	1.18	18.1%	349	1.21	24.2%
Année (365 j.)	74	1.43	33.6%	572	1.62	33.4%	526	1.58	32.2%	556	1.53	38.6%

MCO : médecine, chirurgie, obstétrique.

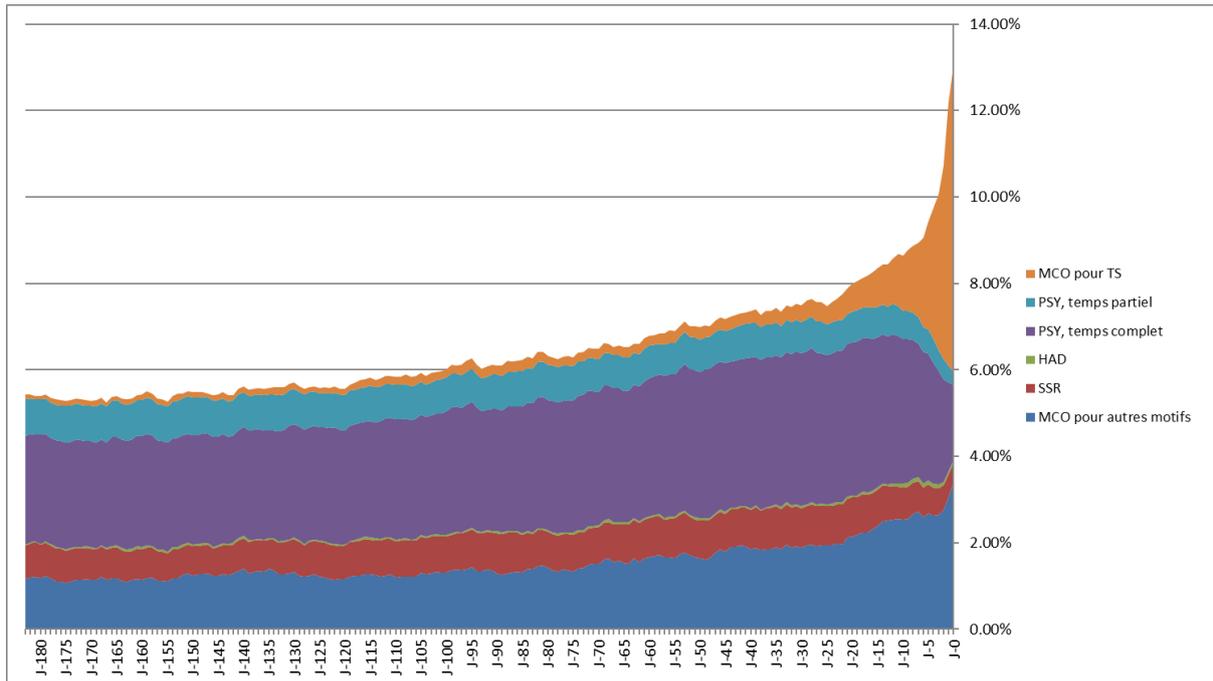
* Effectif inférieur ou égal à 5.

3.3. Lieu d'hospitalisation

La Figure 12 représente les lieux d'hospitalisation dans la population étudiée un jour donné au cours des 6 mois précédant le décès par suicide (les courbes formant quasiment un plateau entre 6 et 12 mois, elles ont été décrites à partir de 6 mois pour améliorer la visibilité des dernières semaines avant le décès). Les taux journaliers d'hospitalisation en MCO ou psychiatrie ont augmenté lentement jusqu'à deux semaines avant le décès, moment au-delà duquel les taux journaliers d'hospitalisation en MCO ont continué à augmenter, en particulier pour les hospitalisations en MCO pour tentative de suicide, tandis que les taux journaliers d'hospitalisation en psychiatrie (complète ou partielle) ont diminué. Le jour du décès, 13,0% de la population (2489) étaient hospitalisés, dont 7,1% (1351) en MCO pour tentative de suicide, 3,4% (649) en MCO pour d'autres motifs, et 1,8% (336) étaient hospitalisés en psychiatrie à temps complet. Au cours du mois précédant le suicide, 24,4% (4 677 personnes) ont été hospitalisés au moins une fois, dont 8,6% (1 655 personnes) en MCO pour tentative de suicide, 11,0% (2 003) en MCO pour d'autres motifs et 6,8% (1 302) en psychiatrie à temps complet.⁷ Au cours des 6 mois précédant le suicide, 41,9% (8026 personnes) ont été hospitalisés au moins une fois, dont 12,1% (2321) en MCO pour tentative de suicide, 26,6% (5096) en MCO pour d'autres motifs, et 14,8% (2826) en psychiatrie à temps complet.

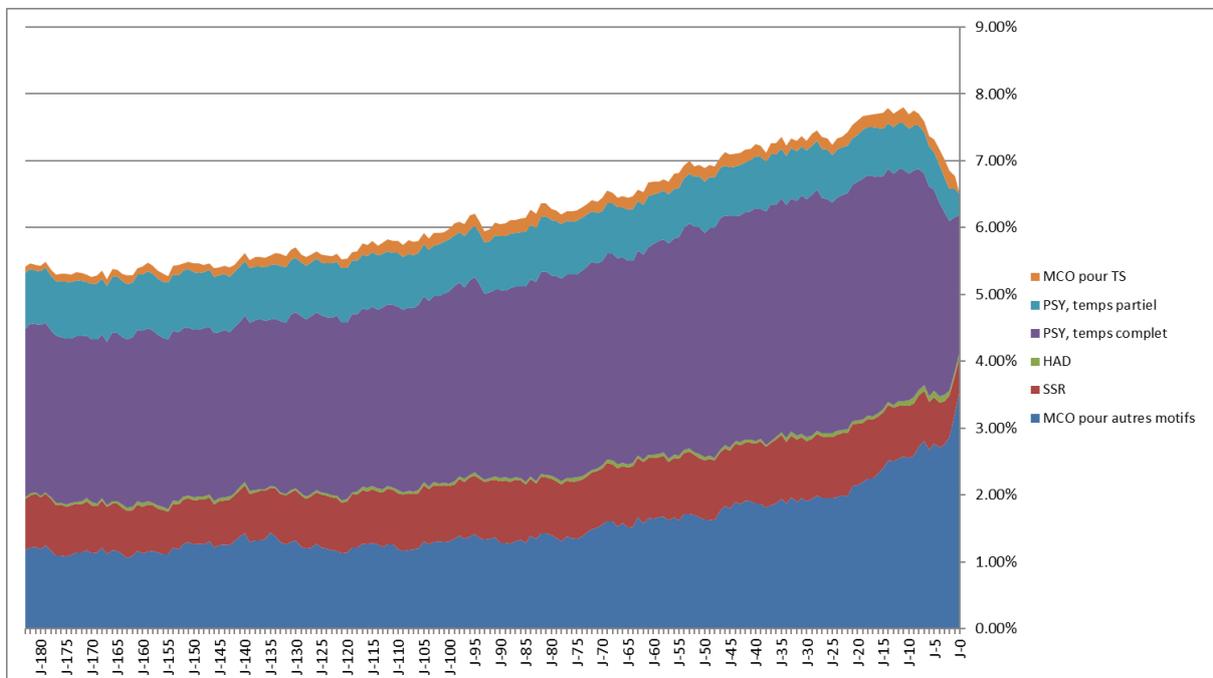
⁷ Sur un mois (ou six mois), une même personne pouvait être hospitalisée dans des secteurs différents, à la suite de transferts par exemple. Les pourcentages d'hospitalisation dans les différents secteurs ne s'additionnent donc pas.

Figure 12 : Lieux d'hospitalisation journaliers de la population d'étude durant les 6 mois précédant le décès par suicide (N=19 144)



HAD : hospitalisation à domicile ; MCO : médecine, chirurgie, obstétrique ; PSY : psychiatrie, SSR : soins de suite et de réadaptation ; TS : tentative de suicide.

Figure 13 : Lieux d'hospitalisation journaliers de la population d'étude durant les 6 mois précédant le décès par suicide, ou l'hospitalisation en secteur MCO pour tentative de suicide fatale (N=19 144)



HAD : hospitalisation à domicile ; MCO : médecine, chirurgie, obstétrique ; PSY : psychiatrie, SSR : soins de suite et de réadaptation ; TS : tentative de suicide.

Le mode de sortie a été identifié pour les personnes hospitalisées le jour du décès afin de distinguer les décès à l'hôpital des suicides survenus immédiatement après la sortie (Tableau 14). Parmi l'ensemble des personnes hospitalisées le jour du suicide, 7,0% ont été dirigées vers leur domicile. Plus spécifiquement, parmi les personnes hospitalisées à temps complet dans une unité psychiatrique le jour du décès par suicide, 29,2% ont été dirigées vers leur domicile et 68,5% sont décédées à l'hôpital.

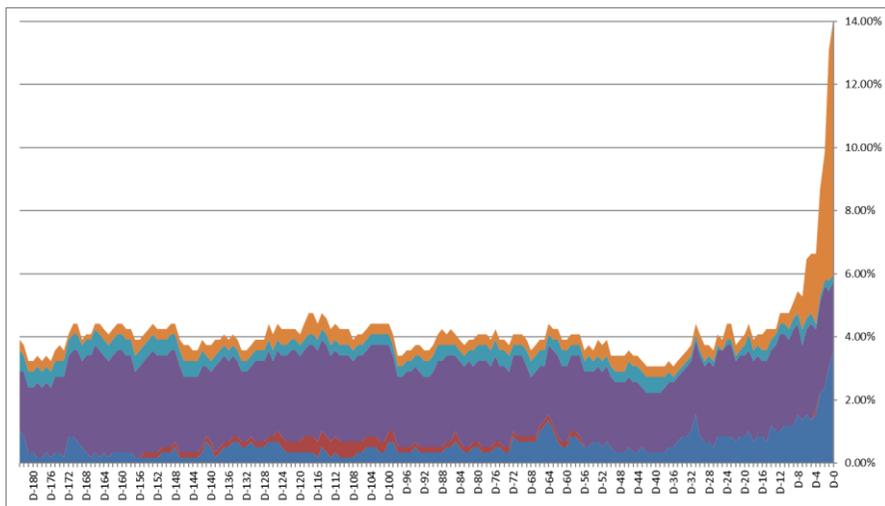
Tableau 14 : Mode de sortie selon le lieu d'hospitalisation pour les individus hospitalisés le jour du décès

Lieu d'hospitalisation	Décès à l'hôpital	Sortie domicile	Non retrouvé	Total
MCO pour TS	1 335 (98,8%)	12 (0,9%)	4 (0,3%)	1 351
MCO pour autres motifs	616 (94,9%)	32 (4,9%)	1 (0,2%)	649
PSY, temps complet	230 (68,5%)	98 (29,2%)	8 (2,4%)	336
PSY, temps partiel	19 (35,2%)	25 (46,3%)	10 (18,5%)	54
SSR	78 (91,8%)	6 (7,1%)	1 (1,2%)	85
HAD	14 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	14
Total	2 292 (92,1%)	173 (7,0%)	24 (1,0%)	2 489

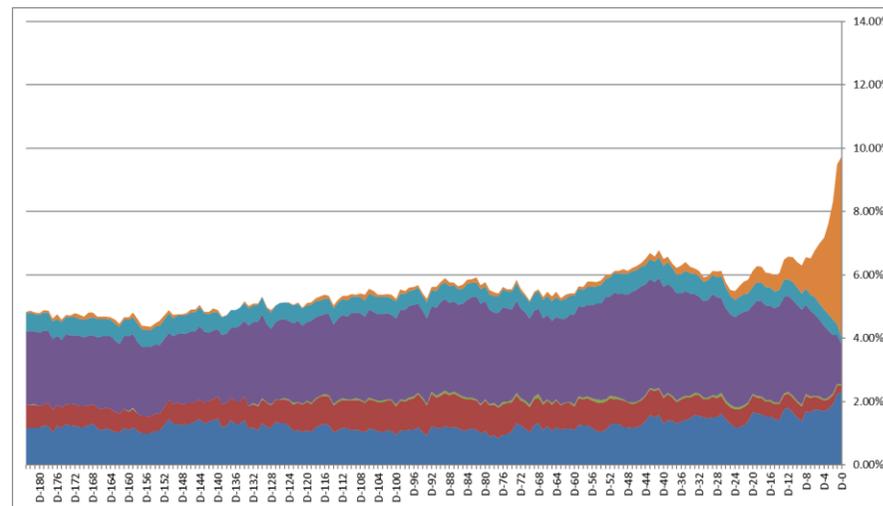
HAD : hospitalisation à domicile ; MCO : médecine, chirurgie, obstétrique ; PSY : psychiatrie, SSR : soins de suite et de réadaptation ; TS : tentative de suicide.

Sept pour cent (1351) des personnes décédées par suicide ont été hospitalisées en MCO pour tentative de suicide le jour de leur décès. Neuf pour cent (1655) des personnes décédées par suicide ont été hospitalisées au moins une fois en MCO pour tentative de suicide au cours du mois précédant le décès par suicide, 10% (1992) l'ont été au cours des 3 mois précédents, et 14% (2740) au cours des 12 mois précédents. Le décès est survenu après une hospitalisation pour tentative de suicide de durée supérieure à un jour dans 6% de la population étudiée (1127). L'analyse de sensibilité prenant comme date de référence la date d'hospitalisation en MCO pour tentative de suicide plutôt que la date du décès est présentée dans la Figure 13 page 84. Ces résultats sont conformes à ceux de l'analyse principale (les taux journaliers de séjours en psychiatrie ont diminué au cours des deux dernières semaines précédant le décès par suicide dans l'analyse principale et dans l'analyse de sensibilité), ce qui suggère un comportement suicidaire fatal au cours des deux semaines suivant la sortie de psychiatrie plutôt qu'un transfert immédiat en MCO pour prise en charge d'une tentative de suicide survenue en cours d'hospitalisation en psychiatrie. La Figure 14 reproduit l'analyse principale stratifiée par sexe et par groupe d'âge, montrant des taux journaliers d'hospitalisation plus élevés pour les femmes et les groupes les plus âgés, tandis que les hospitalisations en psychiatrie étaient plus fréquentes dans les groupes plus jeunes.

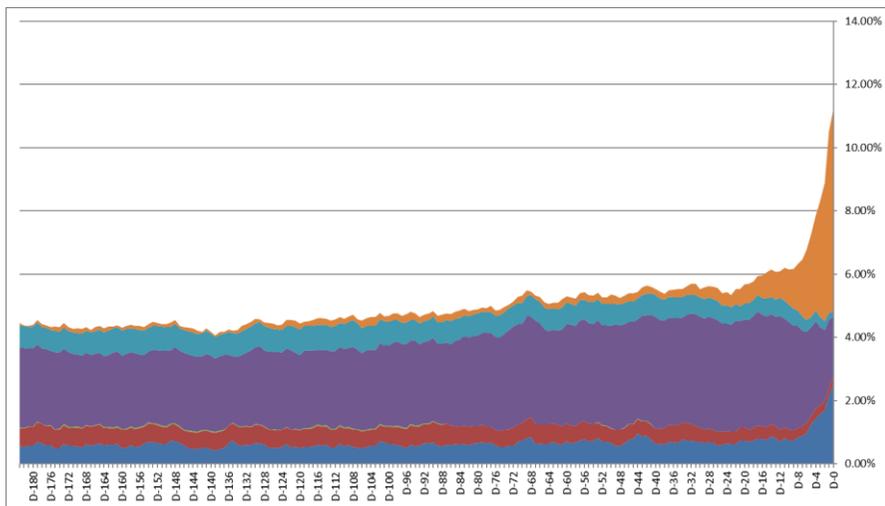
Figure 14 : Lieux d'hospitalisation journaliers de la population d'étude durant les 6 mois précédant le décès par suicide, selon l'âge et le sexe



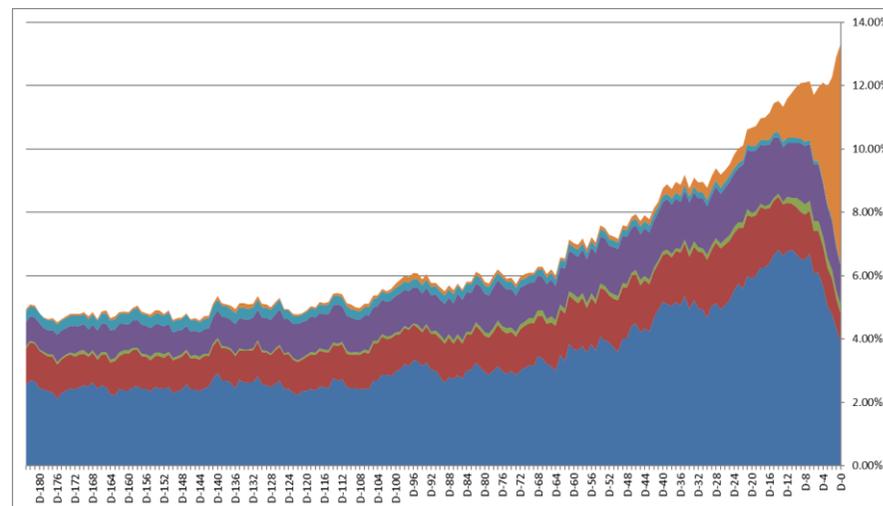
Hommes, 15 à 24 ans (N=588)



Hommes, 50 à 64 ans (N=3 952)

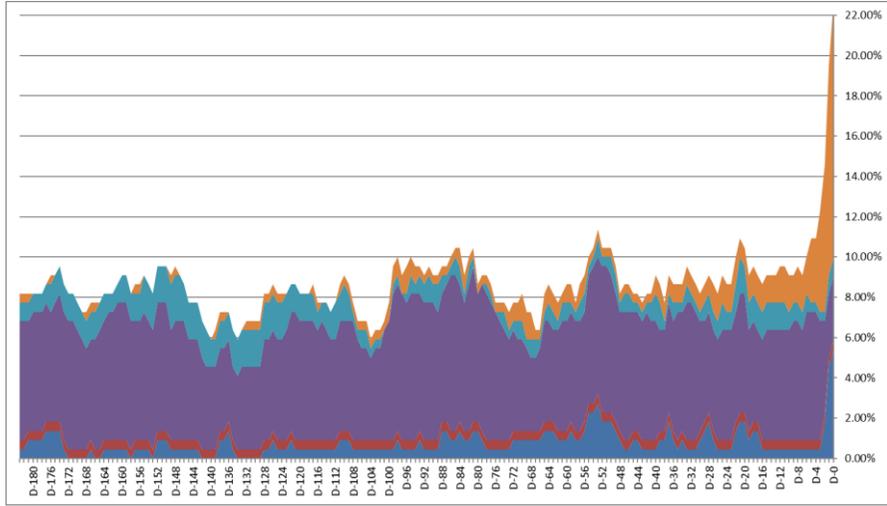


Hommes, 25 à 49 ans (N=5 839)

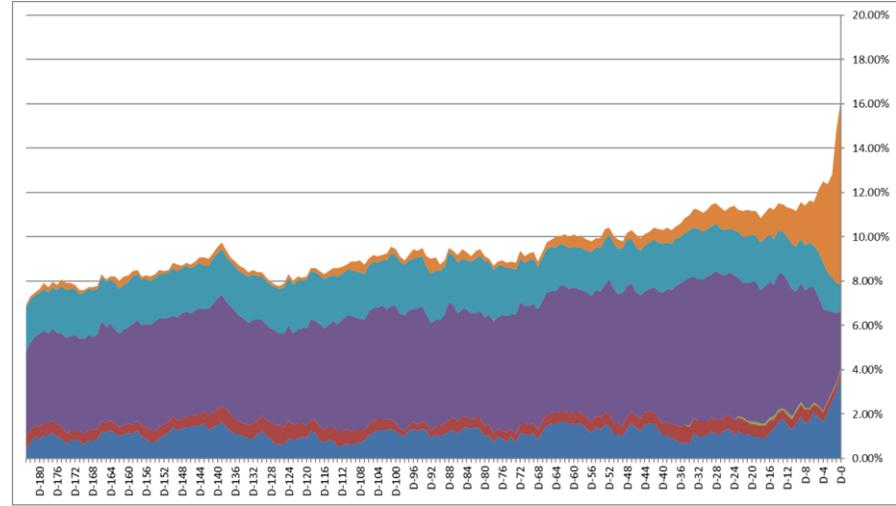


Hommes, 65 ans et plus (N=3 758)

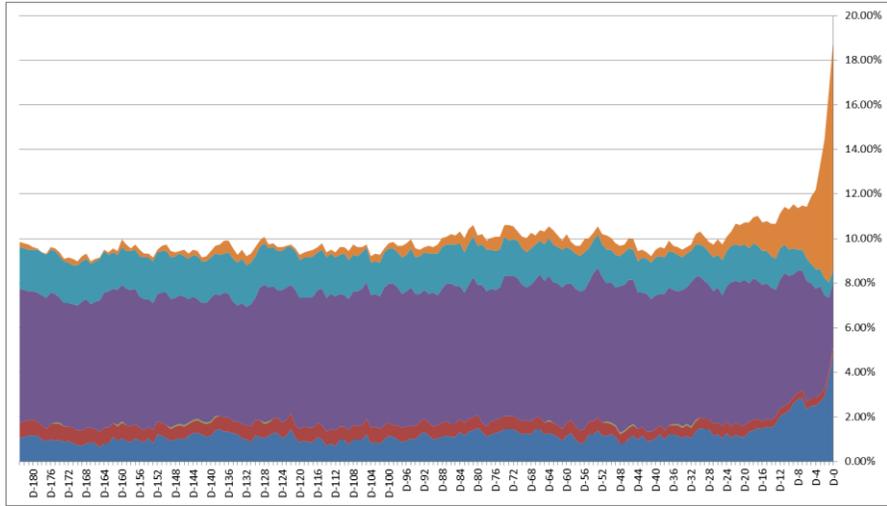
■ MCO pour autres motifs ■ SSR ■ HAD ■ PSY, temps complet ■ PSY, temps partiel ■ MCO pour TS



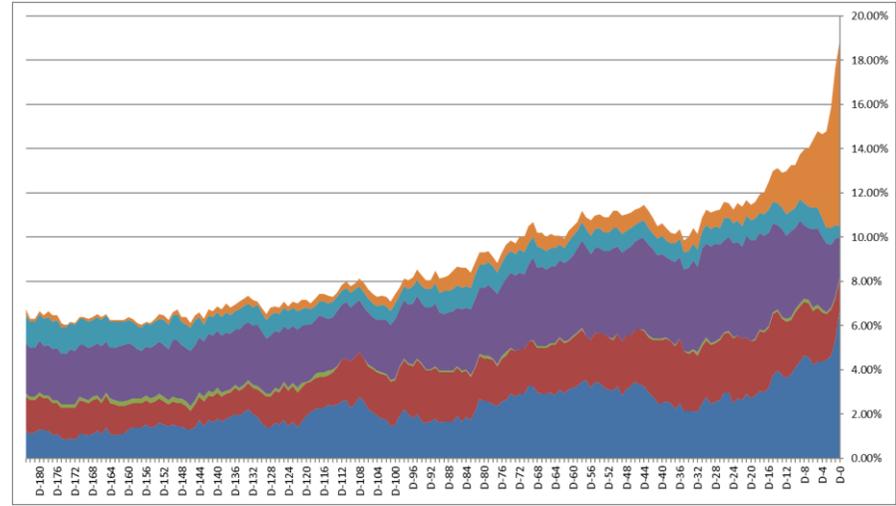
Femmes, 15 à 24 ans (N=220)



Femmes, 50 à 64 ans (N=1 632)



Femmes, 25 à 49 ans (N=1 715)



Femmes, 65 ans et plus (N=1 440)

■ MCO pour autres motifs
 ■ SSR
 ■ HAD
 ■ PSY, temps complet
 ■ PSY, temps partiel
 ■ MCO pour TS

3.4. Pathologies prévalentes

Le Tableau 15 présente les proportions de personnes décédées par suicide présentant des troubles mentaux ou physiques, et les compare, au moyen de SPR, à celles de la population générale des bénéficiaires du régime général, après standardisation sur l'âge et le sexe. Des troubles psychiatriques étaient présents chez 36,8% des personnes décédées (avec un SPR de 7,9, signifiant que les troubles psychiatriques étaient 7,9 fois plus fréquents chez les personnes décédées par suicide que dans la population générale), principalement des troubles de l'humeur (27,3%) et des troubles addictifs (10,7%), puis la schizophrénie et autres troubles psychotiques (7,8%), toutes ces pathologies étant associées à des SPR supérieurs à 7,5. La plupart des pathologies physiques étaient nettement plus fréquentes dans la population étudiée que dans la population générale, les SPR les plus élevés étant observés pour les maladies hépatiques et pancréatiques, et l'épilepsie (3,3 et 2,7, respectivement). Le diabète était la seule pathologie observée moins fréquemment chez les personnes décédées par suicide. Le nombre annuel de décès par suicide en France, imputables à des pathologies préexistantes (sous l'hypothèse d'un lien causal entre pathologie et décès par suicide), était de 1845 pour les troubles psychiatriques, de 211 pour les maladies respiratoires chroniques, et était plus faible pour toutes les autres pathologies somatiques.

Tableau 15 : Pathologies prévalentes dans la population d'étude (N=19 144), ratios standardisés de prévalence (SPR) par rapport à la population générale, et nombres annuels attribuables de décès par suicide en France.

Pathologie	Effectif	%	Hommes (%)	Âge médian [IQR]	SPR (IC 95%)	Part attribuable (%)	Nombre annuel de décès attribuables (IC 95%)
Maladies psychiatriques	7 051	36,8	62,1	51 [42-62]	7,9 (7,7; 8,1)	19,8	1 845 (1 805; 1 885)
Troubles de l'humeur	5 220	27,3	57,1	53 [44-64]	10,4 (10,1; 10,7)	16,1	1 500 (1 463; 1 538)
Troubles addictifs	2 043	10,7	75,1	47 [38-55]	11,2 (10,7; 11,7)	5,03	469 (448; 490)
Schizophrénie and autres troubles psychotiques	1 490	7,8	66,4	45 [35-55]	7,5 (7,1; 7,9)	4,42	412 (389; 435)
Troubles psychiatriques ayant débuté dans l'enfance	64	0,3	54,7	39 [21-56]	3,5 (2,7; 4,5)	0,50	47 (32; 65)
Déficience mentale	47	0,2	76,6	49 [37-57]	0,9 (0,6; 1,1)	-0,03	-3 (-8; 3)
Autres troubles psychiatriques	2 082	10,9	56,8	50 [40-60]	10,5 (10,1; 11)	6,24	581 (556; 608)
Cancers	1 066	5,6	80,1	73 [63-82]	1,4 (1,3; 1,5)	0,71	66 (52; 81)
Cancer du sein de la femme	86	0,4	0,0	61 [52-73]	1,6 (1,3; 1,9)	0,33	31 (14; 51)
Cancer colorectal	124	0,6	84,7	75 [68-82]	1,5 (1,3; 1,8)	0,10	9 (5; 14)
Cancer du poumon	100	0,5	80,0	68 [58-78]	1,7 (1,4; 2,1)	0,10	9 (5; 14)
Cancer de la prostate	210	1,1	100	78 [69-84]	1,1 (0,9; 1,3)	0,06	5 (-3; 14)
Autres cancers (dont hémopathies malignes)	618	3,2	84,1	73 [63-81]	1,5 (1,3; 1,6)	0,48	44 (34; 56)
Maladies cardioneurovasculaires	3 126	16,3	80,1	73 [59-83]	1,2 (1,2; 1,3)	1,55	144 (119; 170)
Maladie coronaire	1 212	6,3	86,3	74 [62-82]	1,1 (1; 1,1)	0,14	13 (-2; 28)
Accident vasculaire cérébral (aigu ou séquelle)	607	3,2	78,6	72 [56-82]	1,4 (1,3; 1,6)	0,51	47 (35; 60)
Insuffisance cardiaque	707	3,7	79,5	80 [68-86]	1,7 (1,6; 1,8)	0,75	70 (58; 83)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	587	3,1	87,6	71 [61-81]	1,4 (1,3; 1,5)	0,37	34 (24; 45)
Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque	1 241	6,5	79,6	78 [65-85]	1,5 (1,4; 1,6)	1,07	99 (84; 116)
Maladie valvulaire	322	1,7	78,6	81 [69-86]	1,5 (1,4; 1,7)	0,29	27 (19; 36)
Embolie pulmonaire aiguë	61	0,3	62,3	69 [56-81]	2,4 (1,9; 3,1)	0,09	8 (5; 12)
Autres affections cardiovasculaires	170	0,9	82,4	71 [58-81]	0,8 (0,7; 1)	-0,06	-6 (-10; 0)
Maladies neurologiques ou dégénératives	997	5,2	65,9	67 [51-80]	1,4 (1,3; 1,5)	0,98	91 (73; 111)
Démences (dont maladie d'Alzheimer)	306	1,6	61,8	81 [74-85]	0,9 (0,8; 1)	-0,10	-9 (-18; 1)
Maladie de Parkinson	243	1,3	70,8	78 [68-83]	1,5 (1,4; 1,8)	0,22	21 (14; 29)
Sclérose en plaque	39	0,2	30,8	50 [42-57]	1,2 (0,8; 1,6)	0,03	2 (-3; 9)
Paraplégie ou tétraplégie	68	0,4	70,6	55 [47-67]	1,8 (1,4; 2,2)	0,10	9 (5; 15)
Myopathie and myasthénie	14	0,1	35,7	54 [49-69]	0,9 (0,5; 1,4)	-0,01	-1 (-3; 2)
Épilepsie	314	1,6	70,4	51 [42-60]	2,7 (2,4; 3)	0,77	72 (60; 85)
Autres affections neurologiques	103	0,5	63,1	57 [48-67]	1,3 (1,1; 1,6)	0,07	7 (1; 13)
Diabète	1 568	8,2	78,4	67 [58-78]	0,8 (0,7; 0,8)	-1,33	-124 (-143; -105)

Pathologie	Effectif	%	Hommes (%)	Âge médian [IQR]	SPR (IC 95%)	Part attribuable (%)	Nombre annuel de décès attribuables (IC 95%)
Maladies respiratoires chroniques	1 839	9,6	71,4	62 [50-77]	1,4 (1,4; 1,5)	2,26	211 (180; 242)
Maladies inflammatoires chroniques	399	2,1	61,7	59 [49-75]	1,3 (1,2; 1,4)	0,37	34 (20; 49)
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	119	0,6	69,7	54 [44-66]	1,3 (1,1; 1,5)	0,11	10 (2; 18)
Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées	110	0,6	48,2	67 [56-79]	1,2 (1; 1,4)	0,08	7 (0; 16)
Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées	97	0,5	72,2	53 [44-65]	1,3 (1; 1,5)	0,07	7 (1; 13)
Autres maladies inflammatoires chroniques (vascularites)	97	0,5	53,6	64 [54-77]	1,6 (1,3; 1,9)	0,15	14 (7; 23)
Maladies rares	62	0,3	80,6	62 [50-75]	1,1 (0,8; 1,4)	0,01	1 (-4; 8)
Maladies métaboliques héréditaires ou amylose	42	0,2	83,3	66 [50-76]	1 (0,7; 1,4)	0,00	0 (-4; 5)
Hémophilie ou troubles graves de l'hémostase	20	0,1	75,0	59 [44-74]	1,2 (0,8; 1,9)	0,01	1 (-1; 5)
Infection à VIH	89	0,5	86,5	49 [42-54]	1,3 (1; 1,6)	0,06	6 (1; 11)
Insuffisance rénale chronique terminale	48	0,3	83,3	71 [60-79]	1 (0,7; 1,3)	0,00	0 (-3; 4)
Maladies hépatiques et pancréatiques	924	4,8	74,8	53 [45-62]	3,3 (3,1; 3,6)	1,92	179 (163; 196)

IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; IQR : intervalle interquartile ; SPR : ratio standardisé de prévalence ; VIH : virus de l'immunodéficience acquise.

La population générale de comparaison était composée exclusivement de bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie. Les nombres annuels de décès attribuables ont été estimés pour tous les régimes d'assurance maladie confondus.

4. DISCUSSION

4.1. Contacts avec le système de soins

Cette étude met en évidence un taux élevé de contacts avec le système de soins ambulatoire avant le décès par suicide, avec 8,5% des personnes décédées par suicide ayant consulté un médecin (libéral, à l'hôpital, ou en service d'accueil des urgences) le jour du décès, 34,1% au cours de la semaine précédant le décès, 60,9% au cours du mois, et 94,2% au cours de l'année précédant le décès. La plupart de ces contacts médicaux concernaient les médecins généralistes (46% à un mois) et, dans une moindre mesure, les services d'accueil des urgences (17%). Il existe également, au cours des semaines précédant le décès, une augmentation des taux journaliers d'hospitalisation en MCO et en psychiatrie, sauf au cours des deux dernières semaines précédant le décès, où ces derniers diminuent. Il est à noter que seuls les contacts avec les médecins ont été pris en compte dans cette étude. Les contacts avec d'autres professionnels de soins, notamment les psychologues et assistants sociaux, n'ont pas été pris en compte (les consommations de soins correspondantes n'étant pas remboursées par l'Assurance Maladie, ces informations ne sont pas disponibles dans le SNDS). Les taux de contacts avec le système de soins avant le décès par suicide peuvent donc être en réalité encore plus élevés que ceux retrouvés dans cette étude.

Ces résultats concernant les consultations médicales sont conformes à ceux d'une étude précédente menée en France, qui a révélé que 17%, 51% et 95% d'un échantillon de 105 personnes décédées par suicide ou ayant fait une tentative de suicide avaient consulté leur médecin généraliste au cours de la semaine, du mois et de l'année précédant leur tentative de suicide (Turbelin 2007; Turbelin et al. 2008). Faisant appel à un modèle *case-crossover* (dans lequel les cas sont utilisés comme leurs propres témoins, voir Chapitre 4) (Maclure 1991), ces auteurs ont également montré que les consultations chez le médecin généraliste étaient plus fréquentes dans les semaines et les mois précédant le décès par suicide que dans les périodes précédentes. Nos résultats sont également conformes à ceux des études internationales. Une étude menée dans le Minnesota (États-Unis) a rapporté un taux de 80% de consultations médicales ou de visites aux urgences au cours de l'année précédant le décès par suicide dans un groupe de 86 personnes décédées par suicide (Chock et al. 2015). En Alberta (Canada), 90% de 854 personnes décédées par suicide ont été en contact avec le système de soins au cours de l'année précédant leur décès (Morrison et Laing 2011). En Australie, 77% de 261 personnes décédées par suicide ont consulté un médecin généraliste au cours des trois mois précédant leur décès (De Leo et al. 2013). Au Danemark, 66% de 472 personnes décédées par suicide ont consulté un médecin généraliste au cours du mois précédant leur décès (Andersen et al. 2000). En Angleterre et au pays de Galles (Royaume-Uni), 39% de 219 personnes décédées par suicide se sont rendues aux urgences dans

l'année précédant leur décès (Gairin et al. 2003). Au Québec (Canada), 82% de 8 851 personnes décédées par suicide ont consulté un médecin et 49% se sont rendues aux urgences au cours de l'année précédant leur décès (Vasiliadis, Ngamini-Ngui, et Lesage 2014). En résumé, les personnes décédées par suicide ont fréquemment eu des contacts avec des médecins de premier recours au cours de l'année écoulée mais aussi peu de temps avant leur décès. Ces contacts peuvent donc constituer des opportunités de prévention de la survenue ces décès.

Les taux journaliers d'hospitalisation ont légèrement augmenté au cours des mois précédant le décès par suicide jusqu'à deux semaines avant le décès. À partir de ce point, les taux journaliers d'hospitalisation ont augmenté dans tous les secteurs d'hospitalisation somatiques, en particulier en MCO pour tentative de suicide, tandis que les hospitalisations en psychiatrie (complètes ou partielles) ont diminué. Cette diminution des taux d'hospitalisation en psychiatrie au cours des deux semaines précédant le décès pourrait s'expliquer en partie par des suicides survenus en sortie d'hospitalisation, comme le suggère le taux élevé de personnes hospitalisées en psychiatrie et adressées à domicile le jour du décès (29% alors qu'il n'est que de 5% pour les personnes hospitalisées en MCO pour motifs autres qu'une tentative de suicide). Ce risque de décès par suicide peu après la sortie d'hospitalisation en psychiatrie est conforme aux résultats de plusieurs études antérieures menées dans différents pays (Appleby et al. 1999; Dougall et al. 2014; Ho 2003; Olfson et al. 2016; Qin et Nordentoft 2005). Cependant, des décès par suicide se sont également produits en cours d'hospitalisation en psychiatrie, ce qui souligne la nécessité de mesures spécifiques de prévention du suicide tant à l'hôpital psychiatrique qu'après la sortie d'hospitalisation en psychiatrie.

L'augmentation progressive des taux d'hospitalisation en MCO pour motifs autres que pour tentative de suicide peut refléter également le poids croissant des pathologies physiques de ces personnes. Cette hypothèse est cohérente avec les SPR observés pour les pathologies physiques et aux taux croissants de consultations médicales et de visites aux urgences. Une autre explication possible peut être l'expression physique de la souffrance mentale de l'individu, conduisant à des investigations somatiques et à des hospitalisations en secteurs non psychiatriques. Il faut souligner que les tentatives de suicide ne représentent qu'une faible part des hospitalisations en MCO jusqu'à deux semaines avant le décès par suicide. En outre, seuls 14% des personnes décédées par suicide ont été hospitalisées pour tentative de suicide au cours des 12 mois précédant le décès dans la population étudiée. Bien que les antécédents de tentative de suicide constituent un facteur de risque majeur largement reconnu de décès par suicide (Cavanagh et al. 2003; Hawton et van Heeringen 2009) et est utilisé comme point de départ pour la prévention secondaire du suicide dans plusieurs politiques de prévention à travers le monde (Carter et al. 2013; Evans et al. 2005), et notamment en France avec le programme Vigilans développé dans la région Nord-Pas-de-Calais (Duhem et al. 2018; Plancke et al. 2020), seule une faible

proportion des personnes décédées par suicide a présenté des antécédents d'hospitalisation pour tentative de suicide au cours de l'année écoulée. Si certaines interventions, telles que le dispositif Vigilans, ont montré leur efficacité dans la prévention de la récurrence du geste suicidaire chez les sujets ayant été hospitalisés pour tentative de suicide ou ayant consulté aux urgences pour tentative de suicide (Plancke et al. 2020; Hofstra et al. 2020), des approches complémentaires pour la prévention des décès par suicide peuvent donc être nécessaires, en particulier chez les personnes présentant une consommation croissante de soins de santé mentale et physique, cette consommation de soins croissante pouvant constituer une forme d'appel à l'aide.

4.2. Pathologies prévalentes

Les pathologies mentales (troubles de l'humeur, troubles addictifs, schizophrénie et autres troubles psychotiques) étaient, comme attendu, beaucoup plus fréquentes chez les personnes décédées par suicide que dans la population générale. Étant donné le caractère spécifique des algorithmes de la cartographie utilisés pour identifier les troubles mentaux (principalement basés sur les diagnostics d'hospitalisation et d'ALD), la prévalence des troubles mentaux étaient probablement sous-estimée dans notre étude : 36,8% des personnes décédées par suicide ont été identifiées comme souffrant de troubles psychiatriques dans notre population d'étude, alors qu'elles étaient 88,8% dans une méta-analyse des études européennes d'autopsies psychologiques (Arsenault-Lapierre, Kim, et Turecki 2004). Néanmoins, cette sous-estimation était identique pour la population générale, car le même algorithme était utilisé. Ce biais d'information n'était donc pas différentiel, limitant les biais dans l'estimation des SPR. Les SPR ainsi estimés pour les troubles psychiatriques dans notre étude étaient concordants avec ceux des études d'autopsie psychologique (Conner et al. 2019).

Notre étude a également mis en évidence que les pathologies somatiques étaient, elles aussi, plus fréquentes chez les personnes décédées par suicide que dans la population générale. Les pathologies hépatiques et pancréatiques étaient les pathologies somatiques les plus fortement associées au suicide. L'addiction à l'alcool est néanmoins susceptible d'être un facteur de confusion important dans cette association. Les pathologies neurologiques, les cancers et les maladies inflammatoires et systémiques étaient également plus fréquents chez les personnes décédées par suicide, comme précédemment décrit (Bell et al. 2009; Brundin, Bryleva, et Thirtamara Rajamani 2017; Fang et al. 2012; Zhang et al. 2018). Parmi les pathologies neurologiques, nous retrouvons un risque plus important pour l'épilepsie, bien qu'une association d'aussi forte amplitude n'ait pas été mise en évidence dans une étude récente menée au Danemark (Erlangsen et al. 2020). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que, dans l'étude danoise, les personnes atteintes d'épilepsie ont été identifiées à partir des

motifs d'hospitalisations, de consultations médicales hospitalières et de visites aux urgences, alors que la cartographie des pathologies de la Cnam n'identifie que les cas les plus graves, se basant uniquement sur les diagnostics d'hospitalisation et d'ALD. Dans notre étude, le diabète était associé à une mortalité par suicide plus faible, bien que des travaux antérieurs aient retrouvé un risque accru de décès par suicide avec cette pathologie (Elamshy et al. 2018). Cette différence peut s'expliquer, entre autres, par le fait que notre approche considérait les pathologies prévalentes. En effet, les personnes ayant une apparition récente de la maladie et celles qui vivent avec celle-ci depuis de nombreuses années n'ont pas été considérées séparément. Or, ces dernières peuvent présenter une bonne résilience face à leur état de santé, notamment grâce au bon suivi de ces patients qui existe dans le système de santé français. Nos résultats suggèrent également que les pathologies respiratoires (maladies respiratoires chroniques, embolie pulmonaire et cancer du poumon) étaient plus fréquentes chez les personnes décédées par suicide que dans la population générale, par rapport à d'autres pathologies somatiques. Le cancer du poumon, qui est l'un des plus stigmatisés (Marlow, Waller, et Wardle 2010), était associé à un SPR plus élevé que les autres cancers, ce qui est cohérent aux résultats de l'étude de Fang évoquée dans le chapitre 2 de cette thèse (Fang et al. 2012). D'autres travaux sont nécessaires pour confirmer ce risque de suicide plus élevé chez les personnes atteintes de maladies respiratoires par rapport aux autres pathologies physiques, et identifier les mécanismes en jeu (Bolton et al. 2015; Giltay et al. 2010).

4.3. Forces et limites de l'étude

Notre étude bénéficie des atouts du SNDS (Tuppin et al. 2017). Cette base de données nationale s'appuie sur des informations exhaustives sur les remboursements de soins ambulatoires et hospitaliers, chaînées à la base nationale des causes médicales de décès. Nous avons constitué une population d'étude très ample de personnes décédées par suicide (plus de 19 000 individus, ce qui fait de ce travail l'étude portant sur les contacts avec le système de soins avant le décès par suicide s'appuyant sur la plus grande population d'étude à ce jour). Pour l'ensemble de ces individus, ont pu être identifiés les contacts avec le système de soins au cours des 12 mois précédant le décès ainsi que les pathologies prévalentes. Les contacts avec le système de soin ont pu être étudiés avec précision, en identifiant les taux journaliers d'hospitalisation selon le secteur d'hospitalisation, et en distinguant les consultations médicales des visites aux urgences. Les consultations médicales ont également été décrites séparément selon qu'elles étaient libérales ou hospitalières et, pour les consultations libérales, selon la spécialité du praticien. En outre, 37 pathologies (6 pathologies mentales et 31 pathologies somatiques) ont été évaluées individuellement dans l'ensemble de la population étudiée (pas uniquement chez les sujets hospitalisés), au moyen de la cartographie des pathologies et des

patients développée par la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (les algorithmes d'identification des maladies ont été définis à partir des consommations des soins et ont été soumis à examen d'experts) (Caisse nationale de l'Assurance Maladie s. d.; Rachas et al. 2020; Tuppin et al. 2017).

La principale limite de notre étude repose sur le fait que nous avons dû limiter la population d'étude aux bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie. Les données sur les causes médicales de décès sont, à l'heure de la rédaction de cette thèse, chaînée de manière indirecte et déterministe aux données de remboursement de soins, à l'aide de plusieurs variables communes aux bases de remboursement et à la base de causes de décès, notamment la date du décès. Cette date de décès n'est disponible dans le SNDS de manière exhaustive que pour les bénéficiaires du régime général. Elle n'est pas disponible de manière exhaustive dans les autres régimes d'assurance maladie, mais peut être retrouvée pour les personnes décédées à l'hôpital à partir des données PMSI. L'inclusion des bénéficiaires des autres régimes pour lesquels la date de décès était disponible aurait donc amené à une surestimation des contacts avec le système de soins, notamment des taux d'hospitalisation. Dans la population générale des personnes décédées par suicide en France de 15 ans et plus, la proportion d'hommes était légèrement plus élevée (75,7%) que dans la population de notre étude (73,9%), en particulier pour les hommes âgés de 65 ans et plus (22,6% contre 19,6%). Les lieux de décès étaient similaires dans les deux populations, mais la proportion de personnes mariées est légèrement plus élevée (39,7%) que dans notre population d'étude (37,8%). Ces différences pourraient notamment s'expliquer par l'exclusion des bénéficiaires de la Mutualité sociale agricole (MSA). En effet, le régime général, qui constitue la population de notre étude, couvre plus des trois quarts de la population résidant en France (notamment les travailleurs salariés du secteur privé, les chômeurs, les retraités et les personnes en situation de handicap). Certaines catégories professionnelles sont couvertes par des régimes d'assurance maladie spécifiques, principalement les agriculteurs et les travailleurs indépendants, mais aussi les étudiants, les militaires et d'autres catégories professionnelles. Tous les régimes d'assurance maladie remboursent la quasi-totalité des soins médicaux aux mêmes taux pour les soins publics et privés, ce qui limite les différences d'accessibilité au système de soins entre les régimes. Toutefois, les agriculteurs (dont le régime d'assurance maladie, la MSA, représente 5% de la population résidant en France, et constitue le deuxième plus grand régime d'assurance maladie après le régime général) sont plus âgés que la population générale (Tuppin et al. 2017), et présentent un risque de décès par suicide plus élevé que les autres catégories professionnelles en France (Cohidon et al. 2010). Ils peuvent également avoir plus de difficultés à accéder aux soins de santé en raison de la plus faible densité des services de santé en milieu rural, et renoncent davantage aux soins (Beltran 2017). Les autres régimes exclus sont de tailles plus restreintes et représentent des populations très hétérogènes en termes de professions et de risque de suicide (artisans, commerçants, professionnels

de santé libéraux, militaires, étudiants, ministres des cultes, sénateurs, députés...). Les résultats de cette étude ne peuvent donc pas être généralisés à ces groupes professionnels spécifiques. Néanmoins, le nombre de décès par suicide imputables à chaque pathologie étudiée a été estimé pour l'ensemble de la population française (quel que soit le régime d'assurance maladie), sous l'hypothèse d'une part attribuable constante entre les différents régimes d'assurance maladie (et d'une association causale entre l'affection et le décès par suicide).

Les autres limites de cette étude concernent le fait que les diagnostics n'étaient pas disponibles pour les consultations médicales et les visites aux urgences, et que les consultations médicales et les visites aux urgences dans les hôpitaux psychiatriques, ainsi que les consultations de psychologues privés et hospitaliers (qui ne sont pas remboursées par l'Assurance Maladie) n'étaient pas disponibles dans les données du SNDS. La cartographie des pathologies et des dépenses de la Cnam ne propose qu'un nombre limité de pathologies et ne permet pas d'évaluer plus précisément certaines affections (par exemple le psoriasis parmi les pathologies immunitaires et systémiques, ou la distinction entre les hépatopathies liés à l'alcool et les hépatites virales). Nous n'avons pris en compte que les hospitalisations en MCO pour tentative de suicide, car une étude récente réalisée à partir du PMSI a mis en évidence une sous-déclaration majeure des tentatives de suicide dans les diagnostics d'hospitalisation en psychiatrie, avec seulement 20% des patients hospitalisés en MCO pour tentative de suicide puis immédiatement transférés en secteur psychiatrique pour lesquels la tentative de suicide était mentionnée parmi les diagnostics d'hospitalisation en psychiatrie (Chan Chee et Paget 2017). Par ailleurs, près de 40% des sujets âgés de 18 à 75 ans ayant fait une tentative de suicide ne se sont pas présentés à l'hôpital, d'après une étude basée sur l'enquête du Baromètre santé de Santé publique France (Jollant et al. 2020). Néanmoins, les tentatives de suicide les plus sévères sur le plan somatique sont prises en charge en MCO, notamment dans les services de réanimation. Enfin, cette étude fait état de taux de contact avec le système de soins. La description des parcours de soins individuels pourrait faire l'objet de futures études.

4.4. Implications et perspectives

La rareté, du point de vue statistique, des décès par suicide et la grande diversité de ses facteurs de risque (Franklin et al. 2017) peut limiter la prévisibilité du suicide lors des contacts avec le système de soins. En outre, une étude finlandaise basée sur des autopsies psychologiques a mis en évidence que l'intention suicidaire n'a été communiquée lors du dernier contact avec un professionnel de la santé que dans 22% des cas ayant eu une consultation médicale au cours du dernier mois de vie (Isometsä

et al. 1995). Ce taux était de 27% en consultation de médecine générale en France d'après une étude basée sur les données du réseau Sentinelles⁸ (Younes et al. 2015).

Toutefois, les résultats de cette étude peuvent orienter la mise en œuvre de stratégies de prévention du suicide, telles que des formations pratiques à l'identification du risque suicidaire destinées aux professionnels de la santé. Nos résultats ont souligné que les contacts avec le système de soins étaient plus fréquents à l'approche du décès, ce qui est cohérent avec une accélération du processus suicidaire. Une augmentation des contacts avec le système de soins peut donc représenter un indicateur de risque croissant de comportement suicidaire. Par ailleurs, les résultats stratifiés par groupe d'âge et sexe ont mis en évidence que les jeunes suicidés avaient des contacts plus fréquents avec le système de soins lors des visites aux urgences, tandis que les suicidés plus âgés avaient plus de contacts avec les médecins généralistes et les médecins spécialistes autres que psychiatres. Les personnes décédées par suicide d'âge moyen avaient quant à elles deux fois plus de contacts avec des psychiatres que les groupes d'âge plus jeunes et plus âgés. Ces tendances peuvent ainsi aider à cibler spécifiquement les populations à risque pour la prévention du suicide dans le système de soins. Cependant, les hommes, qui représentaient les trois quarts des personnes décédées par suicide dans la population d'étude, avaient des taux de contact plus faibles avec le système de soins, ce qui rend la prévention du suicide plus difficile pour eux. Les stratégies de prévention du suicide devraient donc accorder une attention particulière aux hommes, qui bénéficient de moins d'opportunités de prévention du suicide dans le système de soins.

En conclusion, un niveau élevé de recours aux soins primaires et d'hospitalisations a été observé au cours des dernières semaines précédant le décès par suicide. Les médecins généralistes et les services d'urgence semblent être en première ligne et devraient être ciblés pour les interventions de prévention du suicide dans le système de soins, en particulier chez les personnes présentant des pathologies mentales, mais aussi des pathologies somatiques, celles-ci étant elles aussi plus fréquentes chez les personnes décédées par suicide que dans la population générale.

Dans la relation entre pathologie (somatique ou psychiatrique) et suicide, il est à noter que le traitement médicamenteux peut constituer un médiateur entre pathologie et suicide, le suicide pouvant être un effet indésirable des traitements médicamenteux (Qato et al. 2018). Nous abordons ce sujet dans le chapitre suivant, et discutons l'intérêt des designs considérant le cas comme son

⁸ Le réseau Sentinelles est un réseau de recherche et de veille en soins de premiers recours, reposant sur un échantillon de médecins généralistes et pédiatres libéraux volontaires, répartis sur le territoire métropolitain français (www.sentiweb.fr).

propre témoin (ou designs *self-controlled*, ou « auto-contrôlés ») pour l'étude du risque suicidaire déclenché à l'instauration des traitements médicamenteux.

CHAPITRE 4 : DESIGNS CONSIDÉRANT LE SUJET COMME SON PROPRE TÉMOIN POUR L'ÉTUDE DU RISQUE SUICIDAIRE DÉCLENCHÉ À L'INSTAURATION D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

1. CONTEXTE

1.1. Liens entre pathologie, médicament et suicide

Des comportements suicidaires ont été décrits comme complications potentielles des médicaments antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine notamment (Björkenstam et al. 2013; Gordon et Melvin 2014; Reeves et Ladner 2010)), comme de certains traitements non psychotropes (corticoïdes (Fardet, Petersen, et Nazareth 2012), opioïdes (Ilgen et al. 2016; Scherrer et al. 2016), antiépileptiques, notamment les gabapentinoïdes également indiqués dans le traitement des douleurs neuropathiques (Molero et al. 2019; Patorno et al. 2010)...). Pour ces médicaments psychotropes et non psychotropes, il est souvent difficile de dénouer le rôle du traitement et de la pathologie traitée. Par ailleurs, il peut être noté que certains produits psychotropes ont été associés à une meilleure efficacité dans la réduction du risque suicidaire par rapport à d'autres produits prescrits dans les mêmes indications : la clozapine dans le traitement de la schizophrénie (en comparaison avec l'olanzapine dans un essai contrôlé randomisé (Meltzer et al. 2003)), et le lithium dans les troubles bipolaires (en comparaison avec le valproate dans une étude observationnelle sur bases de données médico-administratives suédoises (Song et al. 2017)).

Dans une étude récente, Qato et al. ont recensé une centaine de traitements médicamenteux en vente aux États-Unis pour lesquels un risque suicidaire est mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (Qato et al. 2018). Cette liste regroupe des traitements psychotropes et non-psychotropes (traitements hormonaux, respiratoires, antihypertenseurs, antalgiques, ou antiépileptiques entre autres). Peu d'éléments sont disponibles quant au délai de survenue du risque suicidaire après l'initiation du traitement. Celui-ci est susceptible de varier en fonction de la molécule et du mécanisme d'action en jeu dans la survenue de ce risque suicidaire. Ce risque peut apparaître dans les jours ou semaines qui suivent l'instauration du traitement (effet déclencheur) comme décrit pour certaines molécules dans des études de pharmacovigilance (Marchand et al. 2013; Kommalapati et al. 2018; AEMPS 2020). Cependant, un effet dose ne peut être exclu pour certaines molécules, avec un risque augmentant avec le temps et la dose cumulée reçue par le patient au cours d'un traitement chronique.

1.2. Intérêt des designs auto-contrôlés pour l'étude du risque suicidaire déclenché à l'instauration d'un traitement médicamenteux

Les designs auto-contrôlés, ou *self-controlled* (considérant le cas comme son propre témoin) sont des outils épidémiologiques qui présentent de multiples avantages pour la détection ou la mise en évidence d'effets aigus après des expositions courtes (Hallas et Pottegård 2014; Maclure et al. 2012). Ces designs ont notamment pour avantages majeurs d'ajuster par construction sur les facteurs de confusion non-dépendants du temps, y compris les facteurs de confusion non mesurés ou inconnus, et de surmonter certaines difficultés lors de la sélection des témoins (en particulier sur les caractéristiques non mesurées ou inconnues). Malcolm Maclure, qui a élaboré le premier design auto-contrôlé largement utilisé, le *case-crossover*, justifiait ainsi le recours au cas comme son propre témoin :

“Returning to first principles, as defined by the case-base paradigm (Miettinen 1985), we asked the question, who would be the best representatives of the population base that produced the cases? A simple answer was the cases themselves.”

(Maclure 1991)

Cela correspond, en termes d'inférence causale, au concept d'interchangeabilité (*exchangeability*) (Hernán et Robins 2020). Considérer le cas comme son propre témoin élimine le risque de biais de confusion causé par des facteurs stables au cours du temps, ou des facteurs évoluant lentement si la période d'étude est courte : on dit que la période à risque est interchangeable avec la période témoin (Mittleman et Mostofsky 2014). Cette interchangeabilité permet également de s'affranchir, comme évoqué plus haut, des problèmes de sélection de témoins non représentatifs de la population d'où proviennent les cas, puisque les périodes témoin représentent justement l'exposition des cas (Maclure 1991; Mittleman et Mostofsky 2014).

Enfin, les designs auto-contrôlés ont également pour avantage commun de nécessiter un nombre de sujets à inclure beaucoup plus faible que des approches de type cohorte. L'ensemble de ces caractéristiques rendent ces designs intéressants pour l'étude du suicide comme effet indésirable médicamenteux à partir de bases de données médico-administratives comme le SNDS (confusion non mesurée probable et difficultés associées à la sélection d'une population témoin, effectifs faibles des événements du point de vue statistique).

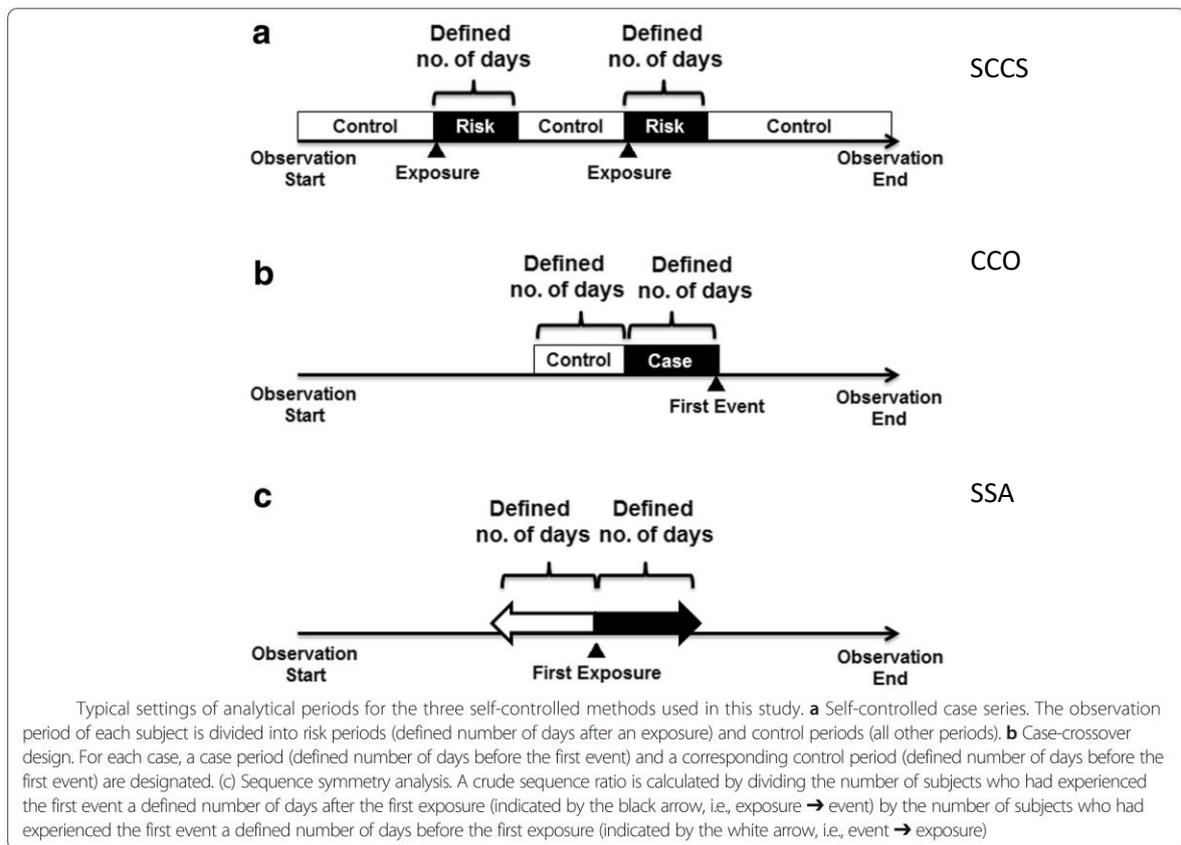
Trois principaux designs ont été développés et seront discutés dans ce chapitre :

- Le design *case-crossover* (CCO), ou « méthode cas-croisés » (Maclure 1991) ;

- Le design *self-controlled case series* (SCCS), ou « méthode de la série de cas » (Farrington 1995) ;
- Le design *sequence symmetry analysis* (SSA), ou « analyse de symétrie de séquence » (Hallas 1996).

La Figure 15 représente graphiquement chacun de ces trois designs. Le lecteur pourra s'appuyer sur cette représentation synthétique au cours de la lecture des prochains paragraphes, décrivant les caractéristiques de ces designs.

Figure 15 : Représentation graphique des trois principaux designs auto-contrôlés



Source : (Takeuchi, Shinozaki, et Matsuyama 2018)

1.3. Objectif

L'objectif de ce chapitre est de présenter les avantages et inconvénients des principaux designs auto-contrôlés pour étudier, à partir de bases médico-administratives comme le SNDS, le déclenchement d'un risque de décès par suicide à l'instauration d'un traitement médicamenteux.

2. LA MÉTHODE CAS-CROISÉS (OU CASE-CROSSOVER)

2.1. Principe

Dans le design CCO, les expositions sont comparées entre deux périodes : une période cas (ou période à risque) qui précède immédiatement l'événement, et une (ou plusieurs) période contrôle (ou période témoin) qui précède la période cas. On recueille l'information sur l'exposition évaluée lors de la période à risque et de la période témoin. Par construction, seules les paires discordantes contribuent à l'analyse : les individus exposés à la fois pendant la période cas et la période témoin, ainsi que ceux non-exposés pendant ces deux périodes ne contribuent pas aux analyses. On estime un *odds ratio* (OR) de Mantel-Haenszel par le ratio suivant :

$$OR_{cco} = \frac{\text{nombre de sujets exposés lors de la période cas, et non exposés lors de la période témoin}}{\text{nombre de sujets exposés lors de la période témoin, et non exposés lors de la période cas}}$$

Cet OR peut également être obtenu par régression logistique conditionnelle, tenant compte de l'appariement entre périodes à risque et témoin d'un même sujet. Le fait que les périodes à risque et témoin soient définies avant la survenue de l'événement fait de ce design une méthode adaptée pour l'étude de la mortalité (et donc de la mortalité par suicide), les expositions ne pouvant être observées qu'avant la survenue du décès. Certains auteurs catégorisent ce design sous le terme de design « unidirectionnel ».

Ce design est soumis à plusieurs conditions de validité. L'événement étudié doit être brutal (ou au moins, le début de l'événement) afin de pouvoir être daté avec précision ; le décès est un événement qui correspond parfaitement à cette condition. L'exposition doit être courte, idéalement ponctuelle, afin de pouvoir être datée précisément elle aussi ; l'étude d'expositions médicamenteuses chroniques peut ainsi être biaisée. Enfin, pour assurer l'interchangeabilité des périodes à risque et témoin, la probabilité d'exposition doit être la même entre les périodes étudiées : la saisonnalité des expositions (les vaccinations par exemple) ou leur rythme hebdomadaire (les délivrances pharmaceutiques sont plus rares le week-end) doit ainsi être pris en compte dans la définition des périodes à risque et témoin (Mittleman et Mostofsky 2014).

2.2. Biais de tendance temporelle d'exposition

Le design CCO peut donner des estimations biaisées de l'OR s'il existe une tendance temporelle dans les expositions (par exemple, lors de l'introduction d'un médicament sur le marché, les cas sont susceptibles d'être davantage exposés lors de la période cas). On parle de « biais de tendance temporelle d'exposition » (en anglais : *exposure trend bias*). Pour tenir compte des tendances

temporelles, Samy Suissa a proposé le design *case-time-control* (CTC), où l'éventuelle tendance temporelle d'exposition est estimée dans un groupe témoin (ne présentant pas l'événement étudié), en estimant l'OR de la même manière que dans le groupe des cas, en rapportant le taux d'exposition pendant la période dite « index » (concomitante à la période à risque des individus cas) à celui de la période contrôle. L'OR obtenu vaut 1 en l'absence de tendance temporelle. Un OR ajusté sur la tendance temporelle est obtenu en divisant l'OR observé chez les cas par l'OR observé chez les témoins (Suissa 1995), par le ratio suivant :

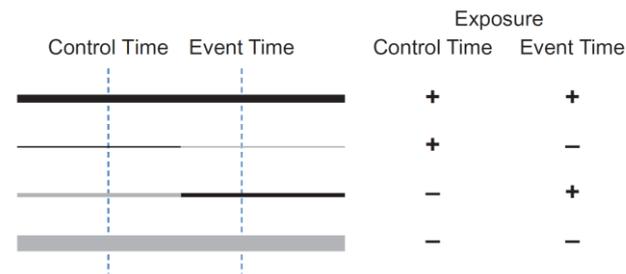
$$OR_{CTC} = \frac{\left(\frac{\text{nombre de cas exposés lors de la période à risque, et non exposés lors de la période contrôle}}{\text{nombre de cas exposés lors de la période contrôle, et non exposés lors de la période à risque}} \right)}{\left(\frac{\text{nombre de témoins exposés lors de la période index, et non exposés lors de la période contrôle}}{\text{nombre de témoins exposés lors de la période contrôle, et non exposés lors de la période index}} \right)}$$

Cette adaptation peut néanmoins réintroduire du biais dans la sélection des témoins. Ainsi, Shirley Wang a proposé le design *case-case-time-control*, où les témoins sont sélectionnés parmi de futurs cas (Wang et al. 2011). Mais cette adaptation est elle aussi exposée à un biais de sélection, les témoins devant survivre jusqu'à la survenue de l'événement pour pouvoir être sélectionnés (Hallas et Pottegård 2014). Une autre adaptation du design CCO qui peut prendre en compte les tendances temporelles d'exposition est le design CCO « bidirectionnel », où les périodes témoin sont recherchées à la fois avant et après la survenue de l'événement (Navidi 1998). Cependant, ce design est inutilisable pour l'étude d'un risque de décès associé à une consommation médicamenteuse, cette exposition ne pouvant survenir qu'avant l'événement.

2.3. Biais d'utilisateur persistant

Une autre limite de ce design, plus délicate, repose sur le fait que les associations peuvent être surestimées pour les expositions médicamenteuses chroniques. Pour ce type d'expositions, les patients exposés lors de la période témoin et non exposés lors de la période cas sont, par construction, rares ; les patients sont davantage amenés à initier le traitement pendant la période cas que cesser une exposition existante en période témoin, ce qui biaise les résultats dans le sens d'une surestimation. Ceux qui initient le traitement pendant la période témoin et le poursuivent dans la période cas ne contribuent pas à l'analyse. Ce biais a récemment été décrit sous le terme de *persistent user bias* (Hallas et al. 2016) ou *bias due to persistent use* (Bykov et al. 2020) (« biais d'utilisateur persistant »), et est illustré par la Figure 16.

Figure 16 : Biais d'utilisateur persistant dans la méthode cas-croisés pour l'étude de l'impact d'expositions médicamenteuses chroniques



Origin of persistent user bias in pharmacoepidemiologic case-crossover studies. If a medication is intended to be taken permanently once the indication for its use has arisen, only 4 patterns will emerge. These 4 patterns are illustrated using the width of the bars as a symbolic representation of their relative frequency. The black line indicates use of the medication, and the gray line indicates nonuse. Only the middle 2 patterns will contribute to the case-crossover analysis.

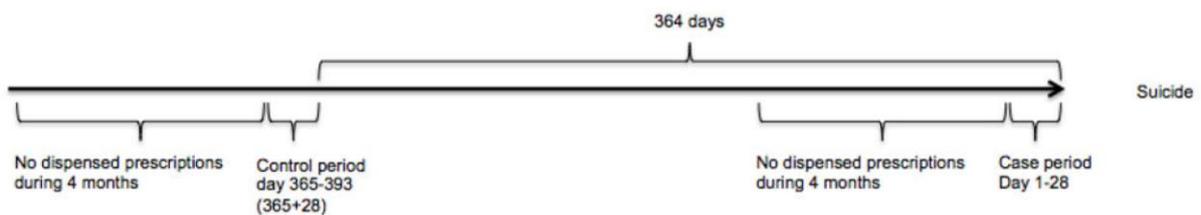
Source : (Hallas et al. 2016)

Initialement, le design CCO n'a pas été développé pour la pharmacoépidémiologie mais pour l'évaluation de la survenue d'événements brutaux après des expositions très courtes (rapport sexuel ou consommation de café et survenue d'un infarctus du myocarde (Maclure 1991)). Si le décès par suicide est un événement qui répond bien aux conditions d'application du design CCO, l'exposition médicamenteuse chronique ne correspond pas à une exposition courte. Certains auteurs (avant même la description de ce biais d'utilisateur persistant), s'intéressant au risque d'événement associé à l'instauration d'un traitement médicamenteux, ont considéré comme exposition non pas l'exposition à un temps donné à un médicament, mais bien l'instauration du traitement (Berry et al. 2013; Björkenstam et al. 2013). L'instauration d'un traitement médicamenteux étant, contrairement à l'exposition médicamenteuse chronique, un événement ponctuel, cette approche peut apporter une réponse au risque de biais d'utilisateur persistant, et est plus conforme aux principes initiaux du design CCO (c'est-à-dire, l'étude de la survenue d'événements brutaux après des expositions courtes). Cette approche peut donc être adoptée si le mécanisme de l'effet indésirable suspecté est compatible, c'est-à-dire, un effet déclencheur de la mise sous traitement médicamenteux plutôt qu'un effet cumulé au cours d'une exposition chronique.

Par exemple, en 2013, dans une étude conduite par Björkenstam *et al.* portant sur l'association entre initiation d'antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et décès par suicide (par un phénomène de levée d'inhibition), l'exposition considérée par les auteurs était l'*initiation* du traitement pendant les périodes cas et témoin (voir Figure 17). Ainsi, contribuaient aux analyses les individus initiant le traitement pendant la période témoin et qui le poursuivaient ou

non pendant la période cas (sauf nouvelle initiation pendant la période cas), et ceux l'initiant pendant la période cas. Les sujets exposés au traitement avant la période contrôle ou avant la période cas (c'est-à-dire aussi ceux qui initiaient le traitement entre la période témoin et la période cas) étaient exclus des analyses. Ce design est néanmoins susceptible d'être sensible au choix, entre autres, de la durée des périodes cas et témoin (les auteurs ne présentaient qu'une analyse de sensibilité portant sur la durée de la période de wash-out précédant les périodes cas et témoin, aux résultats concordants) (Björkenstam et al. 2013).

Figure 17 : Définition des périodes cas et témoin dans l'étude de Björkenstam et al.



Source : (Björkenstam et al. 2013)

Dans cette étude portant sur le risque de décès par suicide, les auteurs ont choisi une période contrôle se terminant 364 jours avant le décès par suicide. Ce délai permet d'avoir une période contrôle qui se situe dans la même saison que la période cas, et qui se termine le même jour de la semaine, permettant ainsi de limiter l'impact de la saisonnalité et du rythme hebdomadaire de la mortalité par suicide.

Dans une autre étude, portant sur une population de patients traités au long cours pour épilepsie, les auteurs ont considéré, dans le même esprit, comme exposition la modification du traitement (changement de molécule pour le traitement de l'épilepsie, ou ajout ou retrait de traitements prescrits pour d'autres pathologies), et son association avec l'hospitalisation pour épilepsie (Handoko et al. 2007). Ainsi, au cours des expositions médicamenteuses chroniques, des événements ponctuels autres que l'instauration du traitement peuvent être étudiés à l'aide d'un design CCO.

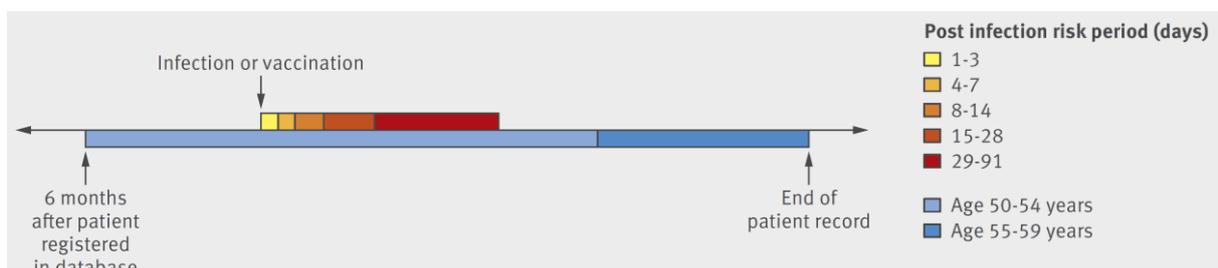
3. LA MÉTHODE DE LA SÉRIE DE CAS (OU SELF-CONTROLLED CASE SERIES)

3.1.Principe

Dans le design SCCS (initialement développé par Paddy Farrington pour l'évaluation de la sécurité vaccinale (Farrington 1995)), l'ensemble des expositions sur une période d'étude donnée sont considérées, chez des sujets ayant présenté au moins une fois l'événement étudié pendant cette période. La période d'étude (dite « période d'observation »), définie à partir de dates calendaires, peut être en outre restreinte par des dates d'anniversaire lorsque l'étude porte sur une classe d'âge particulière, par exemple lorsque l'exposition étudiée est un vaccin infantile.

On définit une période à risque suivant les expositions, le reste de la période d'observation étant considéré comme des périodes témoin. Ainsi, des périodes témoin sont incluses avant et après la période à risque, et le design SCCS est parfois qualifié de design bidirectionnel (par opposition au design CCO qui est considéré comme un design unidirectionnel), ce qui rend ce design moins sensible aux éventuelles tendances temporelles des expositions (Maclure et al. 2012). La période à risque suivant l'exposition doit être définie avec précision, à partir des connaissances physiopathologiques sur l'association entre l'exposition et l'événement étudiés. Cette période à risque peut faire l'objet d'un découpage, permettant d'étudier la cinétique du risque après l'exposition, l'association entre exposition et événement étant estimée pour chaque segment issu du découpage (Figure 18) (Petersen, Douglas, et Whitaker 2016). De même, la période d'observation peut être découpée suivant des classes d'âge lorsque le risque de base (sans exposition) peut évoluer avec l'âge.

Figure 18 : Découpage de la période à risque dans une étude basée sur un design SCCS (illustration de l'étude de (Smeeth et al. 2004))



Source : (Petersen et al. 2016)

Un *incidence rate ratio* est obtenu par régression de Poisson conditionnelle, pour chaque segment de la période à risque, par rapport aux périodes témoin. Comme dans le design CCO, les facteurs de confusion potentiels, connus et inconnus, mesurés et non mesurés, sont par construction pris en

compte grâce au modèle conditionnel, tant qu'ils sont non-dépendants du temps. Le modèle peut également ajuster sur des facteurs de confusion dépendants du temps, s'ils sont mesurés et intégrés au modèle. La période d'observation peut, comme les périodes à risque, être subdivisée (par groupe d'âge ou saison par exemple), permettant l'ajustement des analyses sur ces facteurs de confusions mesurés dépendants du temps (Figure 18). Les sujets présentant l'événement à l'étude mais qui n'ont pas été exposés peuvent être inclus dans les analyses ; ils participeront alors à l'ajustement sur les variables dépendantes du temps.

3.2. Conditions de validité

Le design SCCS standard nécessite de remplir un certain nombre de conditions de validité. Tout d'abord, la survenue de l'événement doit être rare au cours de la période d'observation (et suivre une distribution de Poisson). Pour la mortalité par suicide, cette condition est vérifiée. Néanmoins, lorsqu'un nombre trop faible de cas est inclus dans les analyses, l'estimation du risque peut être biaisée (Zeng et al. 2013). Si l'événement est récurrent, les récurrences doivent être indépendantes les unes des autres. À défaut, on peut restreindre l'analyse au premier événement survenu (Langan et al. 2014). Par ailleurs, la survenue de l'événement étudié ne doit pas influencer la probabilité de l'exposition ultérieure, et la période d'observation du sujet doit être indépendante des dates de survenue de l'événement (Whitaker et al. 2006). Ces conditions limitent donc l'étude d'événements qui contraindiquent l'exposition (car cela réduit la probabilité de l'exposition ultérieure), et l'étude d'événements tels que la mortalité par suicide, ou d'événements (comme l'infarctus du myocarde) qui augmentent le risque de décès à court terme.

Plusieurs adaptations du design SCCS ont été proposées pour contourner ces difficultés. Une première approche consiste à exploiter le caractère précis, connu à l'avance, de la durée de l'exposition ou de la période à risque. Dans une étude portant sur le risque de mort subite associée au traitement par bupropion, indiqué dans le sevrage tabagique, Hubbard *et al.* ont défini la période d'observation à partir du début du traitement, considérant qu'on ne peut observer de décès avant le début du traitement. La période d'observation se terminait à la même date pour tous les sujets, quelle que soit leur date de décès. La durée de la période à risque était celle qui était recommandée au maximum pour le traitement par bupropion (28 jours). La période témoin était constituée du reste de la période d'observation (c'est-à-dire du 29^{ème} jour suivant le début de l'exposition à la date de fin commune à l'ensemble de la population d'étude). Ainsi, la durée des périodes à risque et témoin ne dépendait pas de la date du décès, qui pouvait survenir dans l'une ou l'autre des périodes (Hubbard et al. 2005). Dans une approche comparable, Kuhnert *et al.* ont proposé, dans une étude portant sur le risque de mort

subite après vaccination (vaccin penta- ou hexavalent), d'utiliser les recommandations existantes concernant le délai minimal à respecter entre deux vaccinations pour définir les périodes d'observation. La période à risque commençait le jour de la vaccination et avait une durée déterminée ; la période témoin était constituée du reste de la période d'observation, et commençait donc immédiatement après la période à risque pour se terminer à la fin du délai minimal recommandé entre deux vaccinations. Plusieurs vaccinations pouvaient être étudiées pour un même sujet. La période précédant la première vaccination, celle suivant la période d'observation de la dernière vaccination, et les périodes situées entre deux périodes d'observation étaient exclues des analyses (Kuhnert et al. 2011). Lorsque les périodes à risque et témoin ne peuvent être déterminées quelle que soit la date de survenue du décès après le début de l'exposition, une adaptation « unidirectionnelle » du design SCCS a été proposée pour l'étude d'événements rares et non récurrents. Cette adaptation considère, dans une approche contrefactuelle, chaque exposition chez un individu comme unique et ne pouvant être suivie d'une nouvelle exposition (Farrington, Whitaker, et Hocine 2009).

3.3. Avantages et limites de la méthode

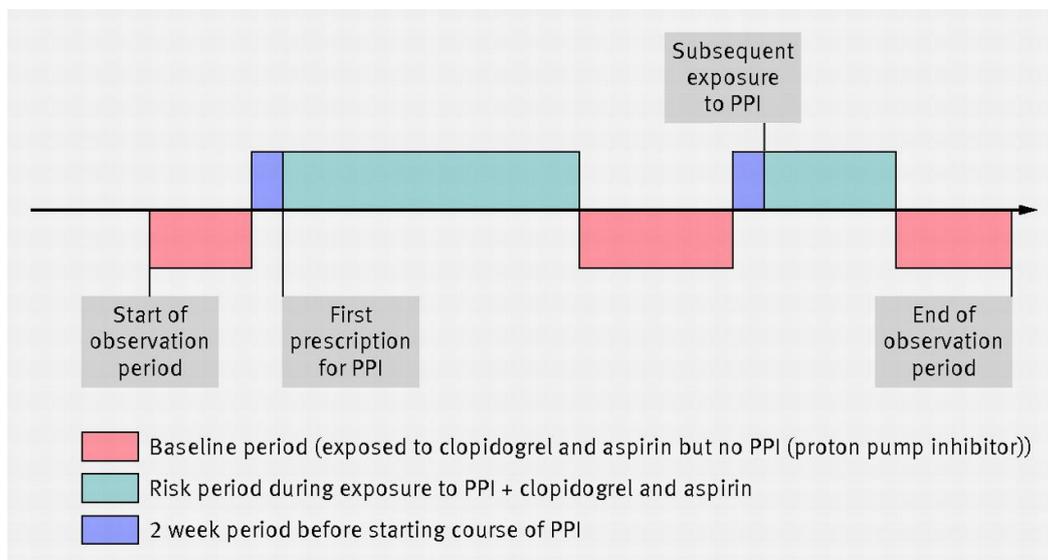
Comme le design CCO, le design SCCS a l'avantage d'ajuster par construction sur les facteurs de confusion non-dépendants du temps, y compris les facteurs de confusion non mesurés ou inconnus, et de surmonter certaines difficultés lors de la sélection des témoins des designs cas-témoins. Par rapport au design CCO, le design SCCS a l'avantage, par son approche bidirectionnelle, d'être moins à risque de biais de tendance temporelle d'exposition (Maclure et al. 2012).

Un autre avantage du design SCCS, que ne partage pas le design CCO, est sa souplesse permettant de décrire la cinétique du risque après l'exposition. En effet, la période à risque peut, comme mentionné plus haut, être segmentée en plusieurs périodes à risque, pour chacune desquelles on peut estimer un *incidence rate ratio*, et ainsi décrire la cinétique du risque. Le design SCCS est néanmoins fortement sensible au choix de la durée de la période à risque, qui peut être la source d'un biais de classement. Il s'utilise plus aisément lorsque des données physiopathologiques précises sont disponibles pour définir la durée de la période à risque, voire sa segmentation (Maclure et al. 2012). Une adaptation du design SCCS a été proposée récemment et définit sans *a priori* la segmentation de la période à risque (Morel et al. 2019).

Enfin, en pharmacoépidémiologie, le design SCCS est, comme le design CCO, exposé au risque de biais d'indication et de biais protopathique. Le biais d'indication est un biais de confusion qui survient lorsque l'événement indésirable étudié est associé à l'indication de l'exposition médicamenteuse étudiée et non à l'exposition médicamenteuse elle-même (ou en plus de celle-ci). Le biais

protopathique survient quant à lui lorsqu'une exposition médicamenteuse est initiée en réponse aux premiers symptômes d'une pathologie (événement à l'étude) non encore diagnostiquée (Strom, Kimmel, et Hennessy 2012). Ces biais peuvent être évalués par la définition d'une période pré-exposition (représentée en violet sur la Figure 19) (Douglas et al. 2012; Pratt et al. 2011). Une absence d'augmentation du risque pendant la période pré-exposition est alors en faveur de l'absence de biais d'indication ou de biais protopathique.

Figure 19 : Exemple de design SCCS tenant compte d'une période pré-exposition



Source : (Douglas et al. 2012)

4. L'ANALYSE DE SYMÉTRIE DE SÉQUENCE (OU *SEQUENCE SYMMETRY ANALYSIS*)

4.1. Principe

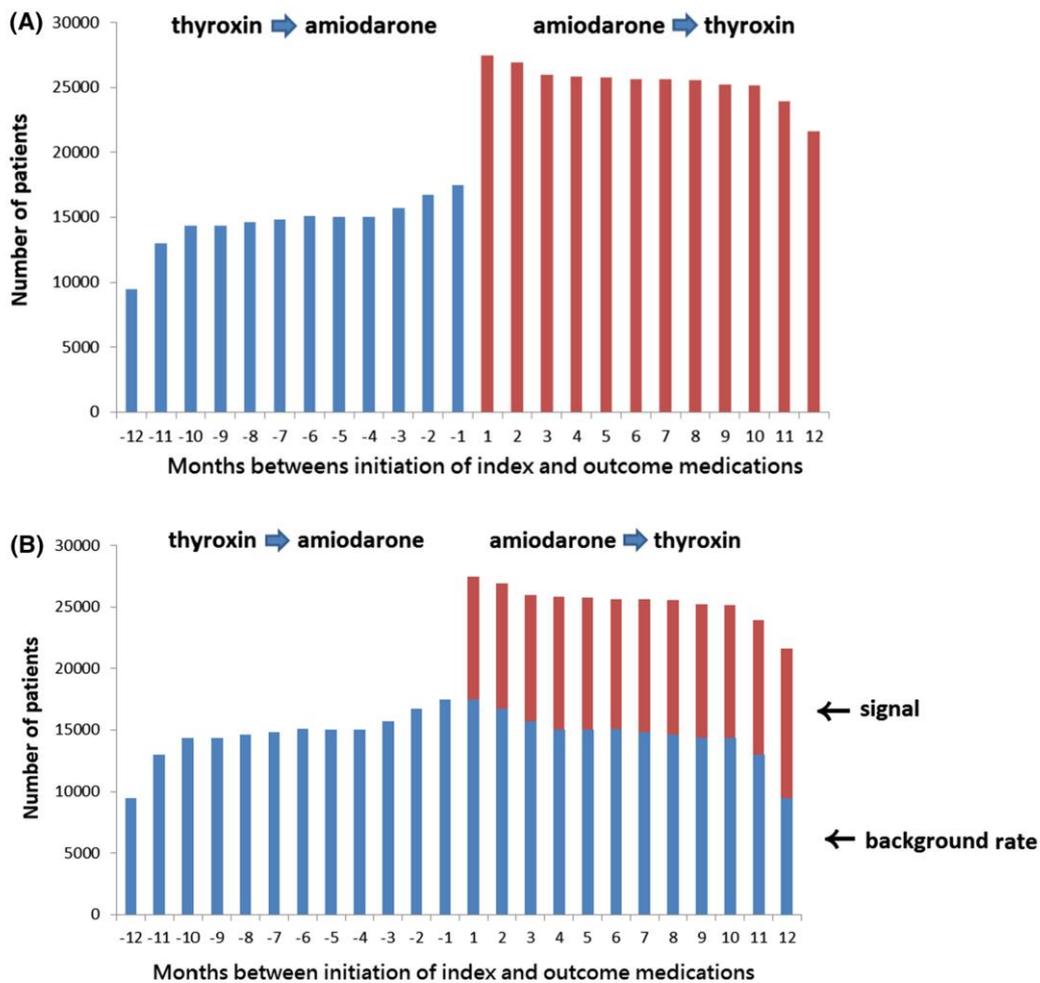
Dans le design SSA proposé par Jesper Hallas, c'est l'ordre entre exposition et événement qui est étudié. L'hypothèse sous-jacente au design est la suivante : s'il n'y a pas d'association causale entre exposition et événement, alors on doit observer autant d'individus présentant l'exposition puis l'événement que d'individus présentant l'événement puis l'exposition. Ainsi, on estime un *sequence ratio* (rapport de séquences) par le rapport suivant :

$$\textit{Sequence ratio} = \frac{\text{nombre de sujets présentant la séquence « exposition } \rightarrow \text{ événement »}}{\text{nombre de sujets présentant la séquence « événement } \rightarrow \text{ exposition »}}$$

Dans la description initiale du design SSA, l'événement étudié est identifié par une prescription médicamenteuse, et les séquences sont évaluées selon l'ordre des initiations des prescriptions de la molécule étudiée comme exposition et de celle utilisée pour identifier l'événement (Hallas 1996). Il est néanmoins tout à fait possible d'utiliser des diagnostics (d'hospitalisation par exemple) pour identifier l'événement si les données sont disponibles (Lai et al. 2017).

La Figure 20 illustre l'estimation du *sequence ratio* avec l'exemple de l'étude de l'hypothyroïdie (identifiée par la prescription de thyroxine) induite par l'amiodarone. En l'absence d'association entre amiodarone et hypothyroïdie, on attendrait une distribution symétrique avant et après l'initiation de l'amiodarone, tel qu'illustré en bleu dans le schéma B. L'excès (en rouge) d'hypothyroïdies postérieur à l'initiation de l'amiodarone peut alors être attribué à un effet indésirable, et est estimé par le *sequence ratio* (Hallas 1996).

Figure 20 : Principe de l'analyse de symétrie de séquence



Theoretical and conceptual framework of SSA. **a** Asymmetrical prescribing pattern of potential causal relationship. **b** Estimation of background rate of natural occurrence from non-causal sequence.

Background rate indicates a group of patients received thyroxin before amiodarone due to chance, instead of the pharmacological effects of amiodarone

Source : (Lai et al. 2017)

4.2. Avantages de la méthode

Il s'agit d'une méthode à la mise en œuvre aisée et rapide du fait du faible nombre de variables nécessaires pour l'analyse. Sa sensibilité est modérée mais sa spécificité est élevée (Wahab et al. 2013). Cette méthode est utilisée en routine en Asie pour la détection de signaux de pharmacovigilance (Lai et al. 2017). Par ailleurs, une étude de simulations récente, évaluant l'impact de différentes sources de biais sur l'estimation des mesures d'association dans les designs auto-contrôlés, a retrouvé des mesures d'association moins biaisées avec le design SSA qu'avec les deux autres designs dans la plupart des scénarios évalués, mais des biais majeurs lorsque le suivi après événement était restreint (Takeuchi et al. 2018).

4.3. Limites de la méthode

Le design SSA compare en réalité deux groupes d'individus (ceux présentant la séquence « exposition → événement », et ceux présentant la séquence inverse). Ainsi, il ne compare pas véritablement deux périodes d'exposition chez les mêmes individus. Alors que dans les designs CCO et SCCS, les individus peuvent en théorie être exposés à la fois pendant les périodes à risque et les périodes témoin, dans le design SSA, les individus ne peuvent présenter qu'une seule séquence exposition/événement. Les designs CCO et SCCS font appel à des modèles de régression conditionnelle (respectivement logistique et de Poisson) pour mesurer l'amplitude des associations, ce qui permet d'ajuster sur l'ensemble des facteurs de confusion non-dépendants du temps, mesurés ou non, connus ou non. Le *sequence ratio* du design SSA, quant à lui, compare deux groupes d'individus mais n'assure pas l'ajustement sur ces facteurs de confusion.

Par ailleurs, le design SSA est, comme le design CCO, sensible au biais de tendance temporelle d'exposition, et l'estimation du *sequence ratio* peut être biaisée si les prescriptions des molécules à l'étude présentent une tendance temporelle. Mais on peut alors estimer un *sequence ratio* sous l'hypothèse nulle, qui tient compte de ces tendances temporelles (Hallas 1996; Tsiropoulos, Andersen, et Hallas 2009). La méthode est également peu adaptée pour l'étude d'effets indésirables déjà connus des prescripteurs : en cas de survenue de l'effet indésirable, le prescripteur va traiter l'effet indésirable de manière étiologique en interrompant le traitement plutôt que de le traiter de manière symptomatique, en prescrivant la molécule utilisée pour identifier l'effet indésirable dans la base de données (Lai et al. 2017). Enfin, cette méthode n'est pas adaptée pour étudier la mortalité par suicide, et le décès de manière générale, comme événement indésirable car seule la séquence « exposition → événement » est observable dans cette situation.

5. RECOMMANDATIONS POUR L'USAGE DES DESIGNS AUTO-CONTRÔLÉS POUR L'ÉTUDE DU RISQUE SUICIDAIRE DÉCLENCHÉ À L'INSTAURATION D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

5.1. Limites communes aux designs auto-contrôlés

Si les designs auto-contrôlés ont l'intérêt de faciliter par construction l'interchangeabilité des périodes à risque et témoin, certaines situations peuvent amener à une rupture de cette interchangeabilité, et doivent être considérées avant de recourir à ce type de design (Mittleman et Mostofsky 2014).

Un risque majeur en pharmacoépidémiologie est le biais d'indication évoqué plus haut. Ce biais est également présent dans les designs épidémiologiques classiques de cohorte ou cas-témoins. L'idéal dans cette situation est de pouvoir étudier deux molécules ayant la même indication thérapeutique (même pathologie et même ligne de traitement), pour pouvoir comparer l'amplitude des associations obtenues. Si les deux molécules sont réellement prescrites dans la même indication, et si l'événement indésirable étudié est associé à l'indication de l'exposition médicamenteuse étudiée plutôt qu'à l'exposition médicamenteuse elle-même (biais d'indication), alors la différence d'amplitude des associations obtenues peut en grande partie être attribuée à la différence de risque entre les molécules. Si ce n'est pas un effet de classe qui est suspecté mais bien un effet moléculaire, le comparateur peut être une molécule de la même classe thérapeutique, si un tel comparateur est disponible. Néanmoins, même si l'indication des deux traitements est la même, la comparabilité des patients recevant les deux traitements ne peut être assurée, par exemple s'il existe des pratiques de prescription différentes pour les deux molécules à l'étude. La comparabilité des caractéristiques des patients recevant les deux traitements doit alors être étudiée.

Les tendances temporelles, concernant l'exposition et/ou l'événement étudiés, peuvent également rompre l'interchangeabilité entre les périodes à risque et témoin (Mittleman et Mostofsky 2014). Pour les expositions médicamenteuses, le rythme hebdomadaire des pharmacies qui délivrent les traitements doit être considéré, ainsi que le rythme saisonnier éventuel des pathologies (infectieuses par exemple) motivant les expositions médicamenteuses étudiées. De même, l'introduction sur le marché (ou le retrait du marché) d'un médicament introduira un biais dans l'estimation de l'association. Outre les expositions étudiées, il peut exister des tendances temporelles pour les événements étudiés (comme la saisonnalité de la mortalité par suicide), qui peuvent être prises en compte dans la définition des périodes à risque et témoin pour s'assurer de leur interchangeabilité. Une tendance temporelle concernant l'événement mais avec une stabilité de l'exposition n'entache cependant pas la validité des estimations obtenues (Mittleman et Mostofsky 2014).

Enfin, l'exposition et le risque d'événement dans une période étudiée doivent être indépendants du niveau d'exposition dans les autres périodes pour maintenir l'interchangeabilité. Dans le cas contraire,

on parle d'autocorrélation. Lorsqu'il existe une autocorrélation entre événements récurrents (ce qui peut être le cas lorsque l'on étudie le risque de tentatives de suicide), et donc entre périodes à risque, il faut s'assurer d'une période suffisamment longue entre deux événements pour les considérer indépendants, voire n'étudier que le premier événement si nécessaire. Une autocorrélation peut également exister entre la période à risque et la période témoin et peut biaiser les estimations. Dans le design CCO, définir une fenêtre de temps suffisamment longue entre les périodes à risque et témoin peut permettre d'éviter cette autocorrélation (Mittleman et Mostofsky 2014). Dans le design SCCS, définir une période pré-exposition (Douglas et al. 2012; Pratt et al. 2011), associée à un niveau de risque différent des périodes à risque et témoin, revient également à éviter ce type d'autocorrélation.

5.2. Comparaison des designs auto-contrôlés pour l'étude du risque suicidaire déclenché à l'instauration d'un traitement médicamenteux

5.2.1. L'analyse de symétrie de séquence

Le design SSA présente l'avantage d'être très facile à mettre en œuvre, et donc très rapide. Seules deux informations sont nécessaires à recueillir pour chaque individu : la date de début du traitement, et la date de survenue de l'événement. Ces deux informations suffisent à identifier les individus présentant la séquence « exposition → événement » et ceux présentant la séquence « événement → exposition ». Des effectifs obtenus, on déduit le *sequence ratio* qui constitue la mesure d'association de ce design.

Néanmoins, la méthode n'est pas adaptée pour étudier la mortalité par suicide puisque dans ce cas, seule la séquence « exposition → événement » est observable. Il reste cependant possible d'étudier les tentatives de suicide. Le design SSA est très sensible aux tendances temporelles des expositions (mise sur le marché du médicament entre autres), et fournit des résultats biaisés si l'association entre médicament et événement est connue, et/ou constitue une contre-indication à la prescription du traitement étudié (Hallas 1996). Le design SSA peut donc être utilisé pour rechercher un risque de tentative de suicide associé à un médicament, mais non connu des prescripteurs.

Enfin, le design SSA n'est pas réellement un design auto-contrôlé, car il ne compare pas les sujets à eux-mêmes. Il compare un groupe d'individus présentant la séquence « exposition → événement » à un groupe d'individus présentant la séquence « événement → exposition ». Ainsi, l'interchangeabilité de ces deux groupes ne peut être assurée, et la force des designs auto-contrôlés, qui repose sur l'ajustement par construction sur les facteurs de confusion non-dépendants du temps mesurés ou non mesurés, ne peut être généralisée au design SSA.

5.2.2. La méthode cas-croisés

Le design CCO présente l'avantage d'être facile et rapide à mettre en œuvre. Il présente également l'avantage d'être adapté pour étudier un événement tel que le décès par suicide, ne nécessitant des informations que sur ce qui s'est passé avant le décès. Il nécessite de définir la durée des périodes à risque et témoin, ce qui peut être difficile dans le cas du risque suicidaire des médicaments, mais peut faire l'objet d'analyses de sensibilité. La saisonnalité et le rythme hebdomadaire de la mortalité par suicide (Laanani 2015) peuvent être pris en compte en définissant la période témoin un an avant la période cas, de manière à ce que la date index (c'est-à-dire, la fin de la période témoin) se situe 364 jours avant la date du suicide. Ainsi, la date index correspond au même jour de la semaine que la date du suicide (Björkenstam et al. 2013). Ce délai permet également de limiter le risque d'autocorrélation entre périodes à risque et témoin (Mittleman et Mostofsky 2014).

Le recours au design CCO pour l'étude de la survenue d'effets indésirables médicamenteux est exposé, comme expliqué plus haut, au risque de biais d'utilisateur persistant (Hallas et al. 2016), qui constitue une forme de rupture d'interchangeabilité par autocorrélation entre les périodes à risque et témoin (Mittleman et Mostofsky 2014). Une étude de simulation récente a mis en évidence que ce biais survenait en présence de sujets exposés de manière persistante au traitement médicamenteux à l'étude (les estimations n'étaient pas biaisés lorsque les patients recevaient le traitement pendant une durée fixe, identique pour tous), et que le design *case-time-control* (Suissa 1995) pouvait théoriquement éliminer ce biais en l'absence de facteurs de confusion dépendants du temps (Bykov et al. 2020). Les auteurs de cette étude de simulation soulignaient que Hallas *et al.*, dans leur description initiale du biais d'utilisateur persistant, ne retrouvaient pas de réduction systématique de ce biais en recourant au design *case-time-control* sur des exemples basés sur des données réelles (Hallas et al. 2016). Ils suggéraient que cela pouvait s'expliquer par le maintien d'un biais résiduel associé à une proportion de sujets exposés de manière persistante au traitement différente entre le groupe des sujets cas (présentant l'événement à l'étude), et le groupe des sujets témoins du *case-time-control*. En effet, la suppression du biais dans leur simulation ne reposait pas uniquement sur l'absence de biais dépendant du temps mais aussi sur un taux similaire de sujets exposés de manière persistante au traitement médicamenteux à l'étude dans le groupe de sujets cas et le groupe de sujets témoins (Bykov et al. 2020). Cela renvoie aux difficultés liées à la sélection du groupe témoin dans les études *case-time-control*, qui ont amené au développement du design *case-case-time-control* (Wang et al. 2011), où les témoins sont sélectionnés parmi de futurs cas. Mais, comme évoqué plus haut, cette adaptation est aussi exposée à un biais de sélection, les témoins devant survivre jusqu'à la

survenue de l'événement pour pouvoir être sélectionnés (Hallas et Pottegård 2014), et selon Bykov *et al.*, ce design peut également conduire à des estimations biaisées.

Concernant le risque suicidaire des médicaments, celui-ci est couramment, mais non systématiquement, rapporté à l'instauration du traitement. On parle d'effet déclencheur (*trigger effect* dans la littérature anglophone). C'est le cas par exemple des antidépresseurs dont l'instauration est associée à une augmentation du risque suicidaire pendant les premières semaines de traitement (Reeves et Ladner 2010). L'étude de Björkenstam *et al.*, présentée plus haut (page 106), étudiait le risque suicidaire associé au traitement antidépresseur par une approche de type CCO, en considérant l'instauration de ce traitement comme exposition d'intérêt, plutôt que sa consommation chronique (Björkenstam *et al.* 2013). Le traitement antidépresseur étant un traitement habituellement prescrit de façon chronique, le risque de biais d'utilisateur persistant aurait été présent si l'exposition chronique avait été considérée. Dans le cas présent, où l'hypothèse clinique est que le risque est présent à l'instauration du traitement, considérer l'instauration du traitement comme exposition d'intérêt permet également de revenir aux principes initiaux du design CCO, c'est-à-dire étudier la survenue d'événements brutaux rapidement après des expositions courtes (Maclure 1991). Cette approche a été utilisée dans d'autres études portant sur des événements indésirables médicamenteux attendus rapidement après l'initiation du traitement, comme les chutes chez les personnes âgées traitées par opioïdes (Söderberg, Laflamme, et Möller 2013) ou par antihypertenseurs (Berry *et al.* 2013). Cette approche amène néanmoins à considérer que le risque d'événement sous traitement poursuivi de façon chronique après la période d'initiation étudiée revient au niveau de risque sans exposition médicamenteuse, ce qui est une hypothèse forte.

5.2.3. La méthode de la série de cas

Le design SCCS est plus difficile et plus long à mettre en œuvre que les designs précédents (Farrington, Whitaker, et Ghebremichael-Weldeselassie 2018). Il nécessite de définir avec précision la durée de la période à risque, ce qui peut être délicat pour l'étude du risque suicidaire des médicaments, les mécanismes physiopathologiques en jeu étant rarement connus de façon claire. Le design SCCS original, bidirectionnel (Farrington 1995), s'il peut être adapté à l'étude du risque de tentative de suicide, ne l'est pas pour celle de la mortalité par suicide.

Néanmoins, pour l'étude de la mortalité par suicide, les diverses adaptations évoquées au paragraphe 3.2 peuvent être envisagées :

- L'adaptation de Hubbard *et al.* peut être utilisée lorsque la durée du traitement médicamenteux est fixe et identique pour tous les sujets (Hubbard et al. 2005) ;
- L'adaptation unidirectionnelle de Farrington *et al.* peut être utilisée pour des expositions ponctuelles comme des instaurations de traitements (Farrington et al. 2009).

Un apport majeur de cette méthode repose sur la description de la cinétique du risque suicidaire, permis par la segmentation de la période à risque, cette segmentation pouvant être réalisée avec (Petersen et al. 2016) ou sans *a priori* (Morel et al. 2019) (c'est-à-dire, de manière manuelle ou automatique). Un autre intérêt majeur de ce design repose sur la possibilité d'évaluer le risque de biais d'indication ou de biais protopathique par la définition d'une période pré-exposition (Douglas et al. 2012). Mais pour l'étude de la mortalité par suicide, cette stratégie n'est pas applicable, aucune exposition médicamenteuse ne pouvant survenir après la survenue du décès.

5.3. Conclusions

Les design auto-contrôlés CCO et, pour certaines de ses adaptations, SCCS sont adaptés pour l'étude du décès par suicide comme complication associée à l'instauration d'un traitement médicamenteux. Leur intérêt majeur repose sur l'ajustement par construction sur l'ensemble des facteurs de confusion connus ou non, non-dépendants du temps (ce qui n'est pas permis par le design SSA). Les designs auto-contrôlés présentent un intérêt d'autant plus important que les données de remboursement de soins du SNDS exposent à un risque de biais de confusion non mesurée particulièrement fort. Parmi les designs développés, le design CCO peut permettre de répondre rapidement, mais de manière relativement grossière. Le design *case-time-control* est une adaptation du design CCO qui peut aider à limiter les risques de biais de tendance temporelle d'exposition et d'utilisateur persistant, mais qui réintroduit un biais de sélection des témoins. Le design SCCS, plus lourd à mettre en œuvre, peut apporter des éléments de réponse plus fins sur la cinétique du risque (à condition de choisir une méthode adaptée à l'étude du risque de décès). Idéalement, disposer d'un autre traitement médicamenteux prescrit dans la même indication thérapeutique peut permettre de discuter les risques de biais, d'indication en particulier. Ces designs sont à considérer comme des analyses préliminaires et complémentaires à des études de cohortes plus classiques, en s'assurant qu'ils sont adaptés pour étudier correctement l'effet indésirable étudié, selon les mécanismes biologiques suspectés.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Les travaux présentés dans ce manuscrit confirment l'intérêt de disposer de multiples sources de données nationales exhaustives, comportant des informations complémentaires et appariées à l'échelle de l'individu, pour l'étude des déterminants de la mortalité par suicide. L'étude de l'impact des pathologies à partir des seules données de certificats de décès expose à des biais importants, et l'appariement aux données de consommation de soins a permis de s'affranchir de ces biais de sélection et de mesure. Une étude basée uniquement sur les données d'hospitalisation et de consommation de soins de ville (PMSI et DCIR) n'aurait pu identifier les décès par suicide qu'à partir des décès hospitaliers survenant à l'issue d'un séjour pour tentative de suicide et aurait largement sous-estimé les effectifs de suicides, et sélectionné une population de sujets peu représentative. Pour l'étude du suicide comme effet indésirable médicamenteux, les designs auto-contrôlés peuvent permettre d'éviter en outre certains biais de confusion, et de gagner en puissance statistique pour un événement –le suicide comme effet indésirable médicamenteux– qui reste relativement rare. Le suicide est généralement un événement très difficile à prédire statistiquement (Franklin et al. 2017), ce qui justifie de l'étudier à partir de bases de données massives.

Au-delà de sa rareté sur le plan statistique, une des plus grandes difficultés de l'étude de la mortalité par suicide (mais qui en fait aussi un de ses plus grands intérêts) repose sur son caractère fortement plurifactoriel. Ce point souligne l'importance des approches interdisciplinaires dans ce domaine. Pour son étude épidémiologique, les approches méthodologiques de l'inférence causale apportent des outils intéressants pour démêler les facteurs suspectés être en cause, renseignés dans les données dont nous disposons. En particulier, les diagrammes acycliques orientés (DAG) permettent de renseigner les relations causales suspectées entre les variables mesurées, et de faciliter la mise en évidence de biais potentiels. Pour la prise en compte de certains facteurs de confusion, les designs auto-contrôlés CCO et SCCS représentent un outil particulièrement intéressant. Ceux-ci ajustent par construction sur les facteurs de confusion non-dépendants du temps, qu'ils soient mesurés mais non-suspectés et donc non-évalués, ou suspectés mais non-évaluables car non-mesurés. Ils peuvent également ajuster sur les facteurs de confusion dépendants du temps suspectés et mesurés. Les designs auto-contrôlés sont en outre particulièrement intéressants pour l'étude du suicide par la puissance statistique que leur approche conditionnée sur le sujet permet d'atteindre. Les conditions d'application de ces méthodes sont cependant strictes, ces designs ne doivent donc être utilisés que si ces conditions sont respectées. À défaut, le gain obtenu pour la prise en compte des facteurs de confusion non-mesurés ou non-connus sera rompu par l'introduction de nouveaux biais, potentiellement forts. L'usage de ces designs en pharmacoépidémiologie peut présenter des difficultés

majeures lorsqu'il existe un biais d'indication. Le mécanisme de ce biais de confusion dépendant du temps, résultant de la relation causale entre la pathologie indiquant la prescription médicamenteuse et l'événement d'intérêt (lorsque l'exposition d'intérêt n'est pas la pathologie mais son traitement médicamenteux), peut naturellement s'étendre au-delà de la pharmaco-épidémiologie, à l'étude d'autres expositions que les traitements médicamenteux.

Le Chapitre 3 de cette thèse présente des résultats qui peuvent orienter les stratégies de prévention du suicide. Ces résultats ont confirmé les liens entre pathologies (somatiques notamment) et mortalité par suicide. Ils ont également mis en évidence que les contacts avec les services de santé étaient plus fréquents à l'approche du décès, suggérant que l'augmentation des contacts avec le système de soins peut représenter un indicateur de risque croissant de comportement suicidaire. Ils ont également mis en évidence des tendances particulières quant aux contacts avec le système de soins selon les caractéristiques socio-démographiques des sujets décédés par suicide. Les plus jeunes avaient des contacts plus fréquents avec le système de soins lors des visites aux urgences, tandis que les plus âgés avaient plus de contacts avec les médecins généralistes ; les personnes d'âge moyen avaient pour leur part davantage de contacts avec les psychiatres. Ces tendances peuvent aider à cibler spécifiquement les populations à risque pour la prévention du suicide, par exemple pour le déploiement de campagnes de prévention, ou le ciblage et l'adaptation des formations des professionnels soignants à l'identification des sujets à risque. Nos résultats sont par ailleurs concordants avec des travaux antérieurs menés par exemple à partir de données issues du réseau Sentinelles (Turbelin 2007; Turbelin et al. 2008). Les bases médico-administratives françaises ont ainsi l'avantage de permettre de mesurer à coûts réduits et de manière exhaustive sur le territoire national les contacts avec des professionnels médicaux avant le décès par suicide. Cette mesure est en outre particulièrement fiable, non soumise à un biais de mémoire. Néanmoins, elles ne permettent pas de répondre à toutes les questions. Les autres sources de données en épidémiologie sont ainsi complémentaires, pouvant par exemple permettre de mesurer l'expression des idées suicidaires par les patients au cours de ces contacts avec des professionnels médicaux (Younes et al. 2015), ou encore de mesurer des contacts avec des professionnels de soins non pris en charge par l'Assurance Maladie (assistant social, psychologue...). Elles peuvent en outre apporter des informations complémentaires sur les expositions environnementales, les facteurs socio-économiques ou culturels, entre autres.

Dans la continuité de ces travaux, des études analysant les parcours individuels de soins, l'enchaînement des différents types de prise en charge médicale chez un même individu, et la place du nomadisme médical (Deisenhammer et al. 2007b) pourraient compléter les résultats présentés ici et participer aussi à orienter les politiques de prévention. Par ailleurs, pour aller plus loin dans l'étude de la relation causale entre pathologies somatiques et décès par suicide, des analyses de médiation

pourraient permettre d'estimer dans quelle mesure cette association est médiée par la survenue de troubles psychiatriques, et de mesurer l'effet causal direct des pathologies somatiques sur la mortalité par suicide. Néanmoins, pour conduire une telle étude, une mesure précise de la temporalité des événements (pathologie psychique et pathologie somatique) est indispensable, et l'identification de la date de survenue d'un trouble psychiatrique peut être délicate à partir de données de remboursements de soins (Quantin et al. 2016).

Cette thèse est rédigée et soutenue en pleine pandémie de covid-19. L'impact psychologique de cette pandémie a fait et fera l'objet de très nombreuses recherches (Carrière 2020), et une collaboration internationale s'est mise en place pour la recherche et la prévention du suicide pendant cette crise sanitaire (Niederkröth et al. 2020). En France, les données du SNDS peuvent être mises à profit pour évaluer cet impact psychologique de la pandémie : consommations de médicaments psychotropes (Weill et al. 2020), hospitalisations en psychiatrie, hospitalisations pour tentative de suicide, décès par suicide. Cet impact psychologique peut avoir plusieurs mécanismes interdépendants. Les mesures strictes de confinement mises en place au début de l'épidémie ont réduit et altéré les contacts sociaux, générant par exemple de fréquents syndromes de glissement chez les résidents en Ehpad (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) (Gaborieau 2020). Ces mesures de confinement ont également pu altérer les prises en charge médicales des autres pathologies, notamment psychiatriques. La crainte de contracter le virus, dans un contexte où les services hospitaliers, et en particulier les services de réanimation, étaient sous forte tension, a pu favoriser l'anxiété de la population. À cette crainte de contracter le virus s'ajoutait, chez les professionnels soignants, des conditions de travail difficiles pouvant détériorer leur état de santé mentale (Greenberg 2020). Chez les personnes contaminées qui ont développé une forme grave de covid-19, la maladie, sa prise en charge et ses séquelles physiques peuvent également laisser des séquelles psychologiques après guérison (Mazza et al. 2020). La pandémie et sa gestion ont également généré une crise économique majeure, et les crises économiques s'accompagnent habituellement (mais non-systématiquement) d'une augmentation de la mortalité par suicide (Hawton et van Heeringen 2000; Huikari, Miettunen, et Korhonen 2019; Oskarsson et al. 2019). Ainsi, le SNDS, seul ou apparié à d'autres sources de données (enquêtes, cohortes, entrepôts de données cliniques...) pourra constituer une source d'informations intéressante pour l'évaluation de l'impact de cette pandémie sur la santé mentale des Français, si les données qui le constituent sont adaptées aux questions posées, et si les méthodes employées pour l'exploiter sont appropriées pour répondre à ces questions.

Le SNDS est amené à s'élargir à l'avenir. Les données actuellement incluses pourront être conservées jusqu'à 20 ans (les données les plus anciennes actuellement présentes dans le SNDS datent de 2006). Au moment des travaux réalisés pour cette thèse, seuls les décès survenus en 2013, 2014 et 2015

étaient présents dans le SNDS. En septembre 2020, ont été ajoutés les décès survenus entre 2006 et 2012, ainsi que ceux de l'année 2016, toujours avec un appariement indirect. À l'avenir, l'appariement devrait se faire de manière directe, grâce au NIR dès que les chaînes de traitement et les aspects réglementaires auront été consolidés. La production des données de causes médicales de décès est amenée à poursuivre son amélioration. Le déploiement de la certification électronique des décès, mise en place en 2007 (Fouillet et al. 2019), se poursuit, mais ne concerne à l'été 2020 que 25% des décès. L'abandon de la certification papier permettrait une transmission quasi-immédiate des certificats à l'Inserm et à Santé publique France, améliorant la réactivité de la veille sanitaire. La non-dématérialisation du volet administratif du certificat de décès dans un nombre encore important de communes en France représente un frein majeur pour l'adoption de cet outil par les médecins. Une autre voie d'amélioration des données de causes médicales de décès peut reposer sur le volet médical complémentaire du certificat de décès, mis en place en 2018. Ce volet médical complémentaire a été instauré parallèlement à la mise à jour du volet médical principal du certificat, qui intègre désormais la précision explicite par le médecin des circonstances apparentes du décès en cas de mort violente (voir note au bas de la figure page 31). Ce volet médical complémentaire, destiné aux instituts médico-légaux chargés d'établir les causes médicales de décès à l'issue des investigations médico-légales, est très similaire au volet médical principal (présenté page 31), et ne peut être saisi que par voie électronique. Il a pour objectif d'homogénéiser les pratiques de ces instituts et d'améliorer la remontée de l'information pour les morts violentes, notamment les suicides (Richaud-Eyraud, Gigonzac, et al. 2018). Ce volet médical complémentaire n'est que très peu adopté par les instituts médico-légaux à l'heure actuelle malheureusement. Pour l'amélioration de la remontée de l'information concernant les morts violentes, le CépiDc a également mis en place un partenariat avec l'Institut médico-légal de Paris qui permettra d'augmenter l'exhaustivité du recensement des suicides en Île-de-France (Aouba et al. 2011). Un partenariat avec le Ministère de la Justice est également en cours de mise en place.

Outre les causes médicales de décès, d'autres données vont être amenées à intégrer le SNDS, notamment les données relatives au handicap, issues des MDPH, ce qui permettra d'étudier précisément les liens entre handicap et suicide. Par ailleurs, en 2018, un rapport sur la place de la recherche en intelligence artificielle en France recommandait de faire de la santé un secteur prioritaire du développement de ce domaine (Villani 2018). À la suite de ces recommandations, la Plateforme des données de santé (*Health Data Hub*, HDH) a été mise en place pour faciliter l'accès sécurisé aux données de santé françaises, leur appariement, et leur exploitation à l'aide d'outils informatiques puissants (Code de la santé publique 2019). Le HDH doit permettre, aux utilisateurs dûment autorisés, d'accéder aux données du SNDS, mais également à d'autres bases de données de santé, notamment

les entrepôts de données hospitaliers, registres et cohortes épidémiologiques. Le champ du HDH n'inclut cependant que les données de santé. Pour l'étude des facteurs socio-économiques, l'EDP-santé a été créé. Il est constitué d'un appariement de l'Échantillon démographique permanent (EDP) de l'Insee et des données du SNDS. Cet EDP-santé est exploité par la Drees (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) du Ministère chargé de la Santé, avec l'objectif d'étudier les inégalités sociales et territoriales de santé (Code de la santé publique 2018). Néanmoins, l'EDP-santé ne couvrant que jusqu'à 4% de la population, il pourrait manquer de puissance statistique pour étudier les relations entre facteurs socio-démographiques et décès par suicide. Un appariement exhaustif national des données de causes médicales de décès et de données socio-économiques individuelles issues des caisses d'assurance vieillesse par exemple pourrait permettre d'étudier ces facteurs avec davantage de puissance statistique.

Le paysage des données disponibles pour l'étude épidémiologique de la mortalité par suicide s'enrichit ainsi de façon continue, et leur accessibilité est de plus en plus facilitée et sécurisée. Avec la puissance statistique qu'elles permettent d'atteindre, ces données donneront la possibilité, dans le respect de la confidentialité des données personnelles et des droits des patients, de continuer à améliorer la compréhension des déterminants de la mortalité par suicide et des phénomènes suicidaires, à condition que de mettre en œuvre des méthodologies adéquates pour les exploiter.

BIBLIOGRAPHIE

- AbouZahr, Carla, Don de Savigny, Lene Mikkelsen, Philip W. Setel, Rafael Lozano, et Alan D. Lopez. 2015. « Towards Universal Civil Registration and Vital Statistics Systems: The Time Is Now ». *Lancet (London, England)* 386(10001):1407-18. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60170-2.
- AEMPS. 2020. « Cloroquina/Hydroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19 ». *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*. Consulté 8 novembre 2020 (<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxycloroquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>).
- Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. 2016. « Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes: CIM-10 FR à usage PMSI ». *Bulletin officiel* (2016/9 bis).
- Andersen, U. A., M. Andersen, J. U. Rosholm, et L. F. Gram. 2000. « Contacts to the Health Care System Prior to Suicide: A Comprehensive Analysis Using Registers for General and Psychiatric Hospital Admissions, Contacts to General Practitioners and Practising Specialists and Drug Prescriptions ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 102(2):126-34. doi: 10.1034/j.1600-0447.2000.102002126.x.
- Aouba, Achille, Solange Gonzalez Chiappe, Mireille Eb, Claire Delmas, Hubert de Boysson, Boris Biennu, Grégoire Rey, et Alfred Mahr. 2018. « Mortality Causes and Trends Associated with Giant Cell Arteritis: Analysis of the French National Death Certificate Database (1980-2011) ». *Rheumatology (Oxford, England)* 57(6):1047-55. doi: 10.1093/rheumatology/key028.
- Aouba, Albertine, Françoise Péquignot, Laurence Camelin, et Eric Jouglu. 2011. « Evaluation de la qualité et amélioration de la connaissance des données de mortalité par suicide en France métropolitaine, 2006 ». *Bull. Epidémiol. Hebd.* (47-18):497-500.
- Appleby, Louis, Jenny Shaw, Tim Amos, Ros McDonnell, Catherine Harris, Kerry McCann, Katy Kiernan, Sue Davies, Harriet Bickley, et Rebecca Parsons. 1999. « Suicide within 12 Months of Contact with Mental Health Services: National Clinical Survey ». *BMJ* 318(7193):1235-39. doi: 10.1136/bmj.318.7193.1235.
- Arsenault-Lapierre, Geneviève, Caroline Kim, et Gustavo Turecki. 2004. « Psychiatric Diagnoses in 3275 Suicides: A Meta-Analysis ». *BMC Psychiatry* 4:37. doi: 10.1186/1471-244X-4-37.
- Baan, Robert, Kurt Straif, Yann Grosse, Béatrice Secretan, Fatiha El Ghissassi, Véronique Bouvard, Andrea Altieri, Vincent Coglianò, et WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. 2007. « Carcinogenicity of Alcoholic Beverages ». *The Lancet. Oncology* 8(4):292-93.
- Banack, Hailey R., et Jay S. Kaufman. 2014. « The Obesity Paradox: Understanding the Effect of Obesity on Mortality among Individuals with Cardiovascular Disease ». *Preventive Medicine* 62:96-102. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.02.003.

- Bell, Gail S., Athanasios Gaitatzis, Catherine L. Bell, Anthony L. Johnson, et Josemir W. Sander. 2009. « Suicide in People with Epilepsy: How Great Is the Risk? » *Epilepsia* 50(8):1933-42. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02106.x.
- Beltran, Grégory. 2017. « [Explanations and Modes of Justification for Renouncing Care in a Rural-Agricultural Population. Roles and Adjustments in a Model of Traditional Masculinity] ». *Recherches sociologiques et anthropologiques* (48-1):87-107. doi: 10.4000/rsa.1822.
- Bergen, Helen, Keith Hawton, Keith Waters, Jennifer Ness, Jayne Cooper, Sarah Steeg, et Navneet Kapur. 2012. « Premature Death after Self-Harm: A Multicentre Cohort Study ». *Lancet (London, England)* 380(9853):1568-74. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61141-6.
- Berry, Sarah D., Yanyan Zhu, Hyon Choi, Douglas P. Kiel, et Yuqing Zhang. 2013. « Diuretic Initiation and the Acute Risk of Hip Fracture ». *Osteoporosis international* 24(2):689-95. doi: 10.1007/s00198-012-2053-3.
- Binder-Foucard, F., A. Belot, P. Delafosse, L. Remontet, A. S. Woronoff, et N. Bossard. 2013. *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides*. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire.
- Björkenstam, Charlotte, Jette Möller, Gunilla Ringbäck, Peter Salmi, Johan Hallqvist, et Rickard Ljung. 2013. « An Association between Initiation of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Suicide - a Nationwide Register-Based Case-Crossover Study ». *PloS One* 8(9):e73973. doi: 10.1371/journal.pone.0073973.
- Blakely, T. A., S. C. D. Collings, et J. Atkinson. 2003. « Unemployment and suicide. Evidence for a causal association? » *Journal of epidemiology and community health* 57(8):594-600.
- Bolton, J. M., R. Walld, D. Chateau, G. Finlayson, et J. Sareen. 2015. « Risk of Suicide and Suicide Attempts Associated with Physical Disorders: A Population-Based, Balancing Score-Matched Analysis ». *Psychological Medicine* 45(3):495-504. doi: 10.1017/S0033291714001639.
- Boulat, Thierry, Walid Ghosn, Claire Morgand, Louis Falissard, Sylvie Roussel, et Grégoire Rey. 2019. « Principales évolutions de la mortalité par cause médicale sur la période 2000-2016 en France métropolitaine ». *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2019(29-30):576-84.
- Breslow, N. E., et N. E. Day. 1987. *Statistical Methods in Cancer Research. Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies*. Lyon: WHO-IARC.
- Brundin, Lena, Elena Y. Bryleva, et Keerthi Thirtamara Rajamani. 2017. « Role of Inflammation in Suicide: From Mechanisms to Treatment ». *Neuropsychopharmacology* 42(1):271-83. doi: 10.1038/npp.2016.116.
- Bykov, Katsiaryna, Shirley V. Wang, Jesper Hallas, Anton Pottgård, Malcolm Maclure, et Joshua J. Gagne. 2020. « Bias in Case-Crossover Studies of Medications Due to Persistent Use: A Simulation Study ». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* n/a(n/a). doi: 10.1002/pds.5031.
- Caisse nationale de l'Assurance Maladie. s. d. « Cartographie des pathologies et des dépenses ». Consulté 21 novembre 2017 (<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/index.php>).

- Carnethon, Mercedes R., Peter John D. De Chavez, Mary L. Biggs, Cora E. Lewis, James S. Pankow, Alain G. Bertoni, Sherita H. Golden, Kiang Liu, Kenneth J. Mukamal, Brenda Campbell-Jenkins, et Alan R. Dyer. 2012. « Association of Weight Status with Mortality in Adults with Incident Diabetes ». *JAMA* 308(6):581-90. doi: 10.1001/jama.2012.9282.
- Carrière, Monique. 2020. *Veille stratégique de l'Observatoire national du suicide*. Ministère des Solidarités et de la Santé.
- Carter, Gregory L., Kerrie Clover, Ian M. Whyte, Andrew H. Dawson, et Catherine D'Este. 2013. « Postcards from the EDge: 5-Year Outcomes of a Randomised Controlled Trial for Hospital-Treated Self-Poisoning ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 202(5):372-80. doi: 10.1192/bjp.bp.112.112664.
- Cavanagh, J. T. O., A. J. Carson, M. Sharpe, et S. M. Lawrie. 2003. « Psychological Autopsy Studies of Suicide: A Systematic Review ». *Psychological Medicine* 33(3):395-405.
- CépiDc-Inserm. 2020. « Base de données sur les causes médicales de décès en France ». *CépiDc-Inserm*. Consulté (<http://www.cepidc.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>).
- Chan Chee, C. 2019. « Les hospitalisations pour tentative de suicide dans les établissements de soins de courte durée : évolution entre 2008 et 2017 ». *Bull Épidémiol Hebd.* (3-4):48-54.
- Chan Chee, C., et L. M. Paget. 2017. « Le Recueil d'information médicalisé en psychiatrie (RIM-P) : un outil nécessaire pour la surveillance des hospitalisations suite à une tentative de suicide ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 65(5):349-59. doi: 10.1016/j.respe.2017.05.006.
- Chang, S. S., D. Stuckler, P. Yip, et D. Gunnell. 2013. « Impact of 2008 global economic crisis on suicide: time trend study in 54 countries ». *BMJ* 347(sep17 1):f5239-f5239. doi: 10.1136/bmj.f5239.
- Chock, Megan M., Tanner J. Bommersbach, Jennifer L. Geske, et J. Michael Bostwick. 2015. « Patterns of Health Care Usage in the Year Before Suicide: A Population-Based Case-Control Study ». *Mayo Clinic Proceedings* 90(11):1475-81. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.023.
- Code de la santé publique. 2016. *Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé*.
- Code de la santé publique. 2018. *Arrêté du 1er février 2018 relatif au suivi et à l'évaluation de la stratégie nationale de santé 2018-2022*.
- Code de la santé publique. 2019. *Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé*.
- Code général des collectivités territoriales. 1968. *Article L2223-42*.
- Cohidon, C., G. Santin, B. Geoffroy-Perez, et E. Imbernon. 2010. « Suicide et activité professionnelle en France ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 58(2):139-50. doi: 10.1016/j.respe.2010.01.001.
- Cole, Stephen R., et Constantine E. Frangakis. 2009. « The Consistency Statement in Causal Inference: A Definition or an Assumption? ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 20(1):3-5. doi: 10.1097/EDE.0b013e31818ef366.

- Cole, Stephen R., Robert W. Platt, Enrique F. Schisterman, Haitao Chu, Daniel Westreich, David Richardson, et Charles Poole. 2010. « Illustrating Bias Due to Conditioning on a Collider ». *International Journal of Epidemiology* 39(2):417-20. doi: 10.1093/ije/dyp334.
- Conner, Kenneth R., Jeffrey A. Bridge, Dustin J. Davidson, Carly Pilcher, et David A. Brent. 2019. « Metaanalysis of Mood and Substance Use Disorders in Proximal Risk for Suicide Deaths ». *Suicide & Life-Threatening Behavior* 49(1):278-92. doi: 10.1111/sltb.12422.
- Cowppli-Bony, Anne, Zoé Uhry, Laurent Remontet, Anne-Valérie Guizard, Nicolas Voirin, Alain Monnereau, Anne-Marie Bouvier, Marc Colonna, Nadine Bossard, Anne-Sophie Woronoff, et Pascale Grosclaude. 2016. *Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2013. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 - tumeurs solides*. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire.
- Crombie, I. K. 1990. « Can Changes in the Unemployment Rates Explain the Recent Changes in Suicide Rates in Developed Countries? » *International Journal of Epidemiology* 19(2):412-16.
- De Leo, Diego, Brian M. Draper, John Snowdon, et Kairi Kõlves. 2013. « Contacts with health professionals before suicide: Missed opportunities for prevention? » *Comprehensive Psychiatry* 54(7):1117-23. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.05.007.
- Debout, Michel, Jérôme Fourquet, et Adeline Merceron. 2016. « Les Français et le Suicide ». *Fondation Jean-Jaurès* (Note n°293).
- Deisenhammer, Eberhard A., Michael Huber, Georg Kemmler, Elisabeth M. Weiss, et Hartmann Hinterhuber. 2007a. « Psychiatric hospitalizations during the last 12 months before suicide ». *General Hospital Psychiatry* 29(1):63-65. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2006.09.007.
- Deisenhammer, Eberhard A., Michael Huber, Georg Kemmler, Elisabeth M. Weiss, et Hartmann Hinterhuber. 2007b. « Suicide Victims' Contacts with Physicians during the Year before Death ». *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 257(8):480-85. doi: 10.1007/s00406-007-0751-1.
- Denneson, Lauren M., Chandra Basham, Kathryn C. Dickinson, Megan C. Crutchfield, Lisa Millet, Xun Shen, et Steven K. Dobscha. 2010. « Suicide Risk Assessment and Content of VA Health Care Contacts Before Suicide Completion by Veterans in Oregon ». *Psychiatric Services* 61(12):1192-97. doi: 10.1176/ps.2010.61.12.1192.
- Dougall, Nadine, Paul Lambert, Margaret Maxwell, Alison Dawson, Richard Sinnott, Susan McCafferty, Carole Morris, David Clark, et Anthea Springbett. 2014. « Deaths by Suicide and Their Relationship with General and Psychiatric Hospital Discharge: 30-Year Record Linkage Study ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 204:267-73. doi: 10.1192/bjp.bp.112.122374.
- Douglas, Ian J., Stephen J. W. Evans, Aroon D. Hingorani, Anthony M. Grosso, Adam Timmis, Harry Hemingway, et Liam Smeeth. 2012. « Clopidogrel and Interaction with Proton Pump Inhibitors: Comparison between Cohort and within Person Study Designs ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 345:e4388. doi: 10.1136/bmj.e4388.
- Droitcourt, Catherine, Emmanuel Nowak, Caroline Rault, André Happe, Béranger Le Nautout, Sandrine Kerbrat, Frédéric Balusson, Florence Poizeau, David Travers, Jean-Marc Saponi, Emmanuel Lagarde, Grégoire Rey, Bernard Guillot, Emmanuel Oger, et Alain Dupuy. 2019. « Risk of Suicide

- Attempt Associated with Isotretinoin: A Nationwide Cohort and Nested Case-Time-Control Study ». *International Journal of Epidemiology*. doi: 10.1093/ije/dyz093.
- Duhem, Stéphane, Sofian Berrouiguet, Christophe Debien, François Ducrocq, Anne Laure Demarty, Antoine Messiah, Philippe Courtet, Louis Jehel, Pierre Thomas, Dominique Deplanque, Thierry Danel, Michel Walter, Charles-Edouard Notredame, et Guillaume Vaiva. 2018. « Combining Brief Contact Interventions (BCI) into a Decision-Making Algorithm to Reduce Suicide Reattempt: The Vigilans Study Protocol ». *BMJ Open* 8(10):e022762. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022762.
- Durkheim, Émile. 1897. *Le Suicide*. Paris: Presses universitaires de France.
- Egidi, Viviana, Michele Antonio Salvatore, Giulia Rivellini, et Silvia D'Angelo. 2018. « A network approach to studying cause-of-death interrelations ». *Demographic Research* 38(16):373-400. doi: 10.4054/DemRes.2018.38.16.
- Elamoshy, Rasha, Yelena Bird, Lilian Thorpe, et John Moraros. 2018. « Risk of Depression and Suicidality among Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of Clinical Medicine* 7(11). doi: 10.3390/jcm7110445.
- Erlangsen, Annette, Egon Stenager, Yeates Conwell, Per Kragh Andersen, Keith Hawton, Michael Eriksen Benros, Merete Nordentoft, et Elsebeth Stenager. 2020. « Association Between Neurological Disorders and Death by Suicide in Denmark ». *JAMA* 323(5):444-54. doi: 10.1001/jama.2019.21834.
- Eurostat. 2020. « Official European statistics ». *Eurostat*. Consulté 4 janvier 2020 (<https://ec.europa.eu/eurostat/data/browse-statistics-by-theme>).
- Evans, Jonathan, Mark Evans, H. Gethin Morgan, Alan Hayward, et David Gunnell. 2005. « Crisis Card Following Self-Harm: 12-Month Follow-up of a Randomised Controlled Trial ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 187:186-87. doi: 10.1192/bjp.187.2.186.
- Fang, Fang, Katja Fall, Murray A. Mittleman, Pär Sparén, Weimin Ye, Hans-Olov Adami, et Unnur Valdimarsdóttir. 2012. « Suicide and Cardiovascular Death after a Cancer Diagnosis ». *The New England Journal of Medicine* 366(14):1310-18. doi: 10.1056/NEJMoa1110307.
- Fardet, Laurence, Irene Petersen, et Irwin Nazareth. 2012. « Suicidal Behavior and Severe Neuropsychiatric Disorders Following Glucocorticoid Therapy in Primary Care ». *The American Journal of Psychiatry* 169(5):491-97. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11071009.
- Farrington, C. P. 1995. « Relative Incidence Estimation from Case Series for Vaccine Safety Evaluation ». *Biometrics* 51(1):228-35.
- Farrington, C. Paddy, Heather J. Whitaker, et Mounia N. Hocine. 2009. « Case Series Analysis for Censored, Perturbed, or Curtailed Post-Event Exposures ». *Biostatistics (Oxford, England)* 10(1):3-16. doi: 10.1093/biostatistics/kxn013.
- Farrington, Paddy, Heather Whitaker, et Yonas Ghebremichael-Weldeselassie. 2018. *Self-Controlled Case Series Studies: A Modelling Guide With R*. Boca Raton: Productivity Press.
- Fouillet, Anne, Dominique Pigeon, Isabelle Carton, Aude Robert, Isabelle Pontais, Céline Caserio-Schönemann, et Grégoire Rey. 2019. « Évolution de la certification électronique des décès en France de 2011 à 2018 ». *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire* 2019((29-30)):585-93.

- Franklin, Joseph C., Jessica D. Ribeiro, Kathryn R. Fox, Kate H. Bentley, Evan M. Kleiman, Xieyining Huang, Katherine M. Musacchio, Adam C. Jaroszewski, Bernard P. Chang, et Matthew K. Nock. 2017. « Risk Factors for Suicidal Thoughts and Behaviors: A Meta-Analysis of 50 Years of Research ». *Psychological Bulletin* 143(2):187-232. doi: 10.1037/bul0000084.
- Gaborieau, Baptiste. 2020. « Conséquences du confinement : le syndrome de glissement ». *Repères en Gériatrie* 22(185):115.
- Gairin, Isaura, Allan House, et David Owens. 2003. « Attendance at the Accident and Emergency Department in the Year before Suicide: Retrospective Study ». *The British Journal of Psychiatry* 183(1):28-33. doi: 10.1192/bjp.183.1.28.
- Giltay, Erik J., Frans G. Zitman, Alessandro Menotti, Aulikki Nissinen, David R. Jacobs, Hisashi Adachi, Antony Kafatos, Daan Kromhout, et Seven Countries Study Group. 2010. « Respiratory Function and Other Biological Risk Factors for Completed Suicide: 40 Years of Follow-up of European Cohorts of the Seven Countries Study ». *Journal of Affective Disorders* 120(1-3):249-53. doi: 10.1016/j.jad.2009.03.022.
- Goldacre, M., V. Seagroatt, et K. Hawton. 1993. « Suicide after discharge from psychiatric inpatient care ». *The Lancet* 342(8866):283-86. doi: 10.1016/0140-6736(93)91822-4.
- Goodman, R. A., K. G. Manton, T. F. Nolan, D. J. Bregman, et A. R. Hinman. 1982. « Mortality Data Analysis Using a Multiple-Cause Approach ». *JAMA* 247(6):793-96.
- Gordon, Michael S., et Glenn A. Melvin. 2014. « Do Antidepressants Make Children and Adolescents Suicidal? ». *Journal of Paediatrics and Child Health* 50(11):847-54. doi: 10.1111/jpc.12655.
- Greenberg, Neil. 2020. « Mental Health of Health-Care Workers in the COVID-19 Era ». *Nature Reviews Nephrology* 16(8):425-26. doi: 10.1038/s41581-020-0314-5.
- Greenland, S., et H. Morgenstern. 2001. « Confounding in Health Research ». *Annual Review of Public Health* 22:189-212. doi: 10.1146/annurev.publhealth.22.1.189.
- Greenland, S., J. Pearl, et J. M. Robins. 1999. « Causal Diagrams for Epidemiologic Research ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 10(1):37-48.
- Greenland, S., et J. M. Robins. 1986. « Identifiability, Exchangeability, and Epidemiological Confounding ». *International Journal of Epidemiology* 15(3):413-19. doi: 10.1093/ije/15.3.413.
- Greenland, Sander. 2003. « Quantifying Biases in Causal Models: Classical Confounding vs Collider-Stratification Bias ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 14(3):300-306.
- Hallas, J. 1996. « Evidence of Depression Provoked by Cardiovascular Medication: A Prescription Sequence Symmetry Analysis ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 7(5):478-84.
- Hallas, J., et A. Pottegård. 2014. « Use of Self-Controlled Designs in Pharmacoepidemiology ». *Journal of Internal Medicine* 275(6):581-89. doi: 10.1111/joim.12186.
- Hallas, Jesper, Anton Pottegård, Shirley Wang, Sebastian Schneeweiss, et Joshua J. Gagne. 2016. « Persistent User Bias in Case-Crossover Studies in Pharmacoepidemiology ». *American Journal of Epidemiology* 184(10):761-69. doi: 10.1093/aje/kww079.

- Handoko, Kim B., Jeannette E. F. Zwart-van Rijkom, Walter A. J. J. Hermens, Patrick C. Souverein, et Toine C. G. Egberts. 2007. « Changes in Medication Associated with Epilepsy-Related Hospitalisation: A Case-Crossover Study ». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 16(2):189-96. doi: 10.1002/pds.1333.
- Hawton, Keith, et Kees van Heeringen. 2000. *The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide*. Chichester, England: John Wiley & Sons, Ltd.
- Hawton, Keith, et Kees van Heeringen. 2009. « Suicide ». *Lancet* 373(9672):1372-81. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60372-X.
- Hernán, Miguel A. 2019. « Do you believe in causes? The distinction between causality and causal inference ». Présenté à European Causal Inference Meeting EuroCIM, mars 27, Bremen, Germany.
- Hernán, Miguel A., Sonia Hernández-Díaz, et James M. Robins. 2004. « A Structural Approach to Selection Bias ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 15(5):615-25. doi: 10.1097/01.ede.0000135174.63482.43.
- Hernán, Miguel A., et Jamie M. Robins. 2020. *Causal Inference: What If*. Boca Raton, FL, USA: Chapman & Hall/CRC.
- Hernández-Díaz, Sonia, Enrique F. Schisterman, et Miguel A. Hernán. 2006. « The Birth Weight "Paradox" Uncovered? ». *American Journal of Epidemiology* 164(11):1115-20. doi: 10.1093/aje/kwj275.
- Hill, Austin Bradford. 1965. « The Environment and Disease: Association or Causation? ». *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58:295-300.
- Ho, Ting-Pong. 2003. « The Suicide Risk of Discharged Psychiatric Patients ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 64(6):702-7.
- Hofstra, Emma, Chijs van Nieuwenhuizen, Marjan Bakker, Dilana Özgül, Iman Elfeddali, Sjakko J. de Jong, et Christina M. van der Feltz-Cornelis. 2020. « Effectiveness of Suicide Prevention Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *General Hospital Psychiatry* 63:127-40. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2019.04.011.
- Hubbard, R., S. Lewis, J. West, C. Smith, C. Godfrey, L. Smeeth, P. Farrington, et J. Britton. 2005. « Bupropion and the Risk of Sudden Death: A Self-Controlled Case-Series Analysis Using The Health Improvement Network ». *Thorax* 60(10):848-50. doi: 10.1136/thx.2005.041798.
- Huikari, Sanna, Jouko Miettunen, et Marko Korhonen. 2019. « Economic Crises and Suicides between 1970 and 2011: Time Trend Study in 21 Developed Countries ». *Journal of Epidemiology and Community Health* 73(4):311-16. doi: 10.1136/jech-2018-210781.
- Ilgen, Mark A., Amy S. B. Bohnert, Dara Ganoczy, Matthew J. Bair, John F. McCarthy, et Frederic C. Blow. 2016. « Opioid Dose and Risk of Suicide ». *Pain* 157(5):1079-84. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000484.
- Isometsä, E. T., M. E. Heikkinen, M. J. Marttunen, M. M. Henriksson, H. M. Aro, et J. K. Lönnqvist. 1995. « The Last Appointment before Suicide: Is Suicide Intent Communicated? ». *The American Journal of Psychiatry* 152(6):919-22. doi: 10.1176/ajp.152.6.919.

- Israel, R. A., H. M. Rosenberg, et L. R. Curtin. 1986. « Analytical Potential for Multiple Cause-of-Death Data ». *American Journal of Epidemiology* 124(2):161-79.
- Johansson, Lars Age, et Gérard Pavillon. 2005. « IRIS: A language-independent coding system based on the NCHS system MMDS ». Présenté à WHO-FIC network meeting, Tokyo, Japan.
- Jollant, Fabrice, Keith Hawton, Guillaume Vaiva, Christine Chan-Chee, Enguerrand du Roscoat, et Christophe Leon. 2020. « Non-Presentation at Hospital Following a Suicide Attempt: A National Survey ». *Psychological Medicine* 1-8. doi: 10.1017/S0033291720002305.
- Jouglà, Eric, Florence Rossolin, Antoine Niyonsenga, Jean-Louis Chappert, Lars Age Johansson, et Gérard Pavillon. 2001. *Comparability and quality improvement of European causes of death statistics - Final report*. European Commission - DG Sanco Agreement.
- Kalisch, Markus, et Peter Bühlmann. 2007. « Estimating High-Dimensional Directed Acyclic Graphs with the PC-Algorithm ». *Journal of Machine Learning Research* 8(Mar):613-36.
- Kendal, W. S. 2007. « Suicide and Cancer: A Gender-Comparative Study ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 18(2):381-87. doi: 10.1093/annonc/mdl385.
- Kommalapati, Anuhya, Sara Wallam, Sri Harsha Tella, Zaina P. Qureshi, et Charles L. Bennett. 2018. « Fluoroquinolone-Associated Suicide ». *European Journal of Internal Medicine* 55:e21-22. doi: 10.1016/j.ejim.2018.07.012.
- Kostić, Vladimir S., Tatjana Pekmezović, Aleksandra Tomić, Milica Ječmenica-Lukić, Tanja Stojković, Vladana Špica, Marina Svetel, Elka Stefanova, Igor Petrović, et Eleonora Džoljić. 2010. « Suicide and suicidal ideation in Parkinson's disease ». *Journal of the Neurological Sciences* 289(1):40-43. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.016.
- Kuhnert, Ronny, Hartmut Hecker, Christina Poethko-Müller, Martin Schlaud, Mechtild Vennemann, Heather J. Whitaker, et C. Paddy Farrington. 2011. « A Modified Self-Controlled Case Series Method to Examine Association between Multidose Vaccinations and Death ». *Statistics in Medicine* 30(6):666-77. doi: 10.1002/sim.4120.
- Laanani, M., V. Viallon, J. Coste, et G. Rey. 2018. « Association between cancer and suicide causes of death in death certificates, France, 2000–2013 ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 66:S433. doi: 10.1016/j.respe.2018.05.541.
- Laanani, Moussa. 2015. « Impact des variations du taux de chômage sur la mortalité par suicide en France et en Europe occidentale, entre 2000 et 2010 ». Thèse de doctorat en médecine, Université Paris Est Créteil.
- Laanani, Moussa, Walid Ghosn, Eric Jouglà, et Grégoire Rey. 2015. « Impact of Unemployment Variations on Suicide Mortality in Western European Countries (2000–2010) ». *Journal of Epidemiology and Community Health* 69(2):103-9. doi: 10.1136/jech-2013-203624.
- Laanani, Moussa, Claire Imbaud, Philippe Tuppin, Claire Poulalhon, Fabrice Jollant, Joël Coste, et Grégoire Rey. 2020a. « Contacts with Health Services During the Year Prior to Suicide Death and Prevalent Conditions A Nationwide Study ». *Journal of Affective Disorders* 274:174-82. doi: 10.1016/j.jad.2020.05.071.

- Laanani, Moussa, Claire Imbaud, Philippe Tuppin, Claire Poulalhon, Fabrice Jollant, Joël Coste, et Grégoire Rey. 2020b. « Contacts with health services during the year prior to suicide death in France (2013-2015) ». Présenté à World Congress on Public Health, octobre 12, Rome, Italy.
- Laanani, Moussa, Philippe Tuppin, Joël Coste, et Grégoire Rey. 2018. « Pathologies et contacts avec le système de soins des personnes décédées par suicide, à partir des données du SNDS (2012-2015) - Protocole d'étude ». Présenté à Observatoire national du suicide - Direction de la recherche, des études et des statistiques - Ministère des Solidarités et de la Santé, novembre 20, Paris, France.
- Laanani, Moussa, Vivian Viallon, Joël Coste, et Grégoire Rey. 2019. « Collider and Reporting Biases Involved in Analyses of Causes of Death Associations in Death Certificates: an Illustration with Cancer and Suicide ». Présenté à International workshop on multiple cause-of-death analysis, mai 17, Paris, France.
- Laanani, Moussa, Vivian Viallon, Joël Coste, et Grégoire Rey. s. d. « Collider and reporting biases involved in the analyses of cause of death associations in death certificates: an illustration with cancer and suicide ». *Population Health Metrics* Under Review.
- Lai, Edward Chia-Cheng, Nicole Pratt, Cheng-Yang Hsieh, Swu-Jane Lin, Anton Pottegård, Elizabeth E. Roughead, Yea-Huei Kao Yang, et Jesper Hallas. 2017. « Sequence Symmetry Analysis in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiologic Studies ». *European Journal of Epidemiology* 32(7):567-82. doi: 10.1007/s10654-017-0281-8.
- Lamarque-Vadel, Agathe, Gérard Pavillon, Albertine Aouba, Lars Age Johansson, Laurence Meyer, Eric Jouglu, et Grégoire Rey. 2014. « Automated Comparison of Last Hospital Main Diagnosis and Underlying Cause of Death ICD10 Codes, France, 2008-2009 ». *BMC Medical Informatics and Decision Making* 14:44. doi: 10.1186/1472-6947-14-44.
- Langan, Sinéad M., Caroline Minassian, Liam Smeeth, et Sara L. Thomas. 2014. « Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study ». *Clinical Infectious Diseases* 58(11):1497-1503. doi: 10.1093/cid/ciu098.
- Lee, Taeyeop, Hochang Benjamin Lee, Myung Hee Ahn, Juyeon Kim, Mi Sun Kim, Sun Ju Chung, et Jin Pyo Hong. 2016. « Increased suicide risk and clinical correlates of suicide among patients with Parkinson's disease ». *Parkinsonism & Related Disorders* 32:102-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.09.006.
- Levin, M. L. 1953. « The Occurrence of Lung Cancer in Man ». *Acta - Unio Internationalis Contra Cancrum* 9(3):531-41.
- Luoma, Jason B., Catherine E. Martin, et Jane L. Pearson. 2002. « Contact with Mental Health and Primary Care Providers before Suicide: A Review of the Evidence ». *The American Journal of Psychiatry* 159(6):909-16. doi: 10.1176/appi.ajp.159.6.909.
- Luxton, David D., Lily Trofimovich, et Leslie L. Clark. 2013. « Suicide Risk among US Service Members after Psychiatric Hospitalization, 2001-2011 ». *Psychiatric Services (Washington, D.C.)* 64(7):626-29. doi: 10.1176/appi.ps.201200413.
- Maclure, M. 1991. « The Case-Crossover Design: A Method for Studying Transient Effects on the Risk of Acute Events ». *American Journal of Epidemiology* 133(2):144-53.

- Maclure, Malcolm, Bruce Fireman, Jennifer C. Nelson, Wei Hua, Azadeh Shoaibi, Antonio Paredes, et David Madigan. 2012. « When Should Case-Only Designs Be Used for Safety Monitoring of Medical Products? » *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 21(S1):50-61. doi: 10.1002/pds.2330.
- Marchand, M. S., A. P. Jonville-Béra, E. Autret-Leca, et Association française des centres régionaux de pharmacovigilance. 2013. « [Psychiatric disorders associated with montelukast: data from the National Pharmacovigilance Database] ». *Archives De Pédiatrie* 20(3):269-73. doi: 10.1016/j.arcped.2012.12.006.
- Marlow, Laura A. V., Jo Waller, et Jane Wardle. 2010. « Variation in Blame Attributions across Different Cancer Types ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 19(7):1799-1805. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1298.
- Mazza, Mario Gennaro, Rebecca De Lorenzo, Caterina Conte, Sara Poletti, Benedetta Vai, Irene Bollettini, Elisa Maria Teresa Melloni, Roberto Furlan, Fabio Ciceri, Patrizia Rovere-Querini, et Francesco Benedetti. 2020. « Anxiety and Depression in COVID-19 Survivors: Role of Inflammatory and Clinical Predictors ». *Brain, Behavior, and Immunity*. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
- McLaughlin, J. K., W. J. Blot, E. S. Mehl, et J. S. Mandel. 1985. « Problems in the Use of Dead Controls in Case-Control Studies. I. General Results ». *American Journal of Epidemiology* 121(1):131-39.
- Melchior, Maria, Avshalom Caspi, Barry J. Milne, Andrea Danese, Richie Poulton, et Terrie E. Moffitt. 2007. « Work Stress Precipitates Depression and Anxiety in Young, Working Women and Men ». *Psychological Medicine* 37(8):1119-29. doi: 10.1017/S0033291707000414.
- Meltzer, Herbert Y., Larry Alphas, Alan I. Green, A. Carlo Altamura, Ravi Anand, Alberto Bertoldi, Marc Bourgeois, Guy Chouinard, M. Zahur Islam, John Kane, Ranga Krishnan, J. P. Lindenmayer, Steven Potkin, et International Suicide Prevention Trial Study Group. 2003. « Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) ». *Archives of General Psychiatry* 60(1):82-91.
- Mieno, Makiko Naka, Noriko Tanaka, Tomio Arai, Takuya Kawahara, Aya Kuchiba, Shizukiyo Ishikawa, et Motoji Sawabe. 2016. « Accuracy of Death Certificates and Assessment of Factors for Misclassification of Underlying Cause of Death ». *Journal of Epidemiology* 26(4):191-98. doi: 10.2188/jea.JE20150010.
- Miettinen, O. S. 1985. *Theoretical epidemiology: principles of occurrence research in medicine*. New York: John Wiley and Sons.
- Milner, A., A. Page, et A. D. Lamontagne. 2013. « Cause and Effect in Studies on Unemployment, Mental Health and Suicide: A Meta-Analytic and Conceptual Review ». *Psychological Medicine* 1-9. doi: 10.1017/S0033291713001621.
- Mittleman, Murray A., et Elizabeth Mostofsky. 2014. « Exchangeability in the Case-Crossover Design ». *International Journal of Epidemiology* 43(5):1645-55. doi: 10.1093/ije/dyu081.
- Molero, Yasmina, Henrik Larsson, Brian M. D'Onofrio, David J. Sharp, et Seenaa Fazel. 2019. « Associations between Gabapentinoids and Suicidal Behaviour, Unintentional Overdoses, Injuries, Road Traffic Incidents, and Violent Crime: Population Based Cohort Study in Sweden ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 365:l2147. doi: 10.1136/bmj.l2147.

- Morel, Maryan, Emmanuel Bacry, Stéphane Gaïffas, Agathe Guilloux, et Fanny Leroy. 2019. « ConvSCCS: Convolutional Self-Controlled Case Series Model for Lagged Adverse Event Detection ». *Biostatistics (Oxford, England)*. doi: 10.1093/biostatistics/kxz003.
- Morrison, Kenneth B., et Lory Laing. 2011. « Adults' Use of Health Services in the Year before Death by Suicide in Alberta ». *Health Reports* 22(3):15-22.
- Myslobodsky, Michael, Francois M. Lalonde, et Leslie Hicks. 2001. « Are Patients with Parkinson's Disease Suicidal? » *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 14(3):120-24. doi: 10.1177/089198870101400304.
- Navidi, W. 1998. « Bidirectional Case-Crossover Designs for Exposures with Time Trends ». *Biometrics* 54(2):596-605.
- Niederkröthenthaler, Thomas, David Gunnell, Ella Arensman, Jane Pirkis, Louis Appleby, Keith Hawton, Ann John, Nav Kapur, Murad Khan, Rory C. O'Connor, Steve Platt, et International COVID-19 Suicide Prevention Research Collaboration. 2020. « Suicide Research, Prevention, and COVID-19 ». *Crisis* 1-10. doi: 10.1027/0227-5910/a000731.
- Observatoire national du suicide. 2016. *Suicide : connaître pour prévenir : dimensions nationales, locales et associatives. rapport public*.
- Olfson, Mark, Melanie Wall, Shuai Wang, Stephen Crystal, Shang-Min Liu, Tobias Gerhard, et Carlos Blanco. 2016. « Short-Term Suicide Risk After Psychiatric Hospital Discharge ». *JAMA Psychiatry* 73(11):1119-26. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2035.
- OMS. 2008. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, Dixième révision*. OMS.
- OMS. 2020. « Disease burden and mortality estimates ». WHO. Consulté 23 mai 2018 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/).
- O'Neill, S., B. Graham, et E. Ennis. 2019. « Prescribed pain and mental health medication prior to suicide: A population based case control study ». *Journal of Affective Disorders* 246:195-200. doi: 10.1016/j.jad.2018.12.018.
- Oskarsson, Hogni, Kristinn Tomasson, Sigurður P. Palsson, et Helgi Tomasson. 2019. « [Economic crises and incidence of suicide in Iceland 1911-2017] ». *Laeknabladid* 105(11):483-88. doi: 10.17992/lbl.2019.11.255.
- Patorno, Elisabetta, Rhonda L. Bohn, Peter M. Wahl, Jerry Avorn, Amanda R. Patrick, Jun Liu, et Sebastian Schneeweiss. 2010. « Anticonvulsant Medications and the Risk of Suicide, Attempted Suicide, or Violent Death ». *JAMA* 303(14):1401-9. doi: 10.1001/jama.2010.410.
- Pearl, Judea, et Dana Mackenzie. 2018. *The Book of Why: The New Science of Cause and Effect*. 1^{re} éd. New York: Basic Books.
- Petersen, Irene, Ian Douglas, et Heather Whitaker. 2016. « Self Controlled Case Series Methods: An Alternative to Standard Epidemiological Study Designs ». *BMJ* 354. doi: 10.1136/bmj.i4515.
- Plancke, L., A. Amariei, T. Danel, C. Debien, S. Duhem, C. E. Notredame, M. Wathelet, et G. Vaiva. 2020. « Effectiveness of a French Program to Prevent Suicide Reattempt (VigilanS) ». *Archives of Suicide Research* 0(0):1-12. doi: 10.1080/13811118.2020.1735596.

- Poulalhon, C., L. Rotelli-Bihet, C. Raso, R. Aubry, A. Fagot-Campagna, et P. Tuppin. 2017. « Deaths in France: Characteristics, Place of Death, Hospitalisations and Use of Palliative Care during the Year before Death ». *Revue D'épidemiologie Et De Sante Publique*. doi: 10.1016/j.respe.2017.06.008.
- Pratt, Nicole, Elizabeth E. Roughead, Emmae Ramsay, Amy Salter, et Philip Ryan. 2011. « Risk of Hospitalization for Hip Fracture and Pneumonia Associated with Antipsychotic Prescribing in the Elderly: A Self-Controlled Case-Series Analysis in an Australian Health Care Claims Database ». *Drug Safety* 34(7):567-75. doi: 10.2165/11588470-000000000-00000.
- Qato, Dima Mazen, Katharine Ozenberger, et Mark Olfson. 2018. « Prevalence of Prescription Medications With Depression as a Potential Adverse Effect Among Adults in the United States ». *JAMA* 319(22):2289-98. doi: 10.1001/jama.2018.6741.
- Qin, Ping, et Merete Nordentoft. 2005. « Suicide Risk in Relation to Psychiatric Hospitalization: Evidence Based on Longitudinal Registers ». *Archives of General Psychiatry* 62(4):427-32. doi: 10.1001/archpsyc.62.4.427.
- Quantin, Catherine, Adrien Roussot, Johan Besson, Jonathan Cottenet, Marie-Jeanne Bismuth, François Cousin, Agnès Soudry-Faure, Anne-Sophie Mariet, et Cédric Collin. 2016. « Étude des algorithmes de repérage de la dépression dans le SNIIRAM par le réseau REDSIAM ». *Revue française des affaires sociales* 2(6):201-25.
- Rachas, A., C. Gastaldi-Ménager, P. Denis, T. Lesuffleur, M. Nicolas, L. Pestel, C. Mette, J. Drouin, S. Rivière, A. Tajahmady, C. Gissot, et A. Fagot-Campagna. 2020. « Prevalences and healthcare expenditures related to 58 health conditions from 2012 to 2017 in France: diseases and healthcare expenditure mapping, a national population-based study ». *medRxiv*. doi: 2020.09.21.20198853.
- Reeves, Roy R., et Mark E. Ladner. 2010. « Antidepressant-Induced Suicidality: An Update ». *CNS Neuroscience & Therapeutics* 16(4):227-34. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00160.x.
- Rey, G. 2016. « Les données des certificats de décès en France : processus de production et principaux types d'analyse ». *La Revue de Médecine Interne* 37(10):685-93. doi: 10.1016/j.revmed.2016.01.011.
- Rey, Grégoire, Karim Bounebach, et Claire Rondet. 2018. « Causes of Deaths Data, Linkages and Big Data Perspectives ». *Journal of Forensic and Legal Medicine* 57:37-40. doi: 10.1016/j.jflm.2016.12.004.
- Richaud-Eyraud, E., V. Gigonzac, C. Rondet, I. Khireddine-Medouni, C. Chan-Chee, L. Chérié-Challine, B. Ludes, et G. Rey. 2018. « État des lieux des pratiques et de la rédaction des certificats de décès par les instituts médico-légaux en France, en 2016, dans la perspective de la mise en place d'un volet complémentaire du certificat de décès ». *La Revue de Médecine Légale* 9(1):1-9. doi: 10.1016/j.medleg.2017.11.001.
- Richaud-Eyraud, E., C. Rondet, et G. Rey. 2018. « [Transmission of death certificates to CépIdc-Inserm related to suspicious deaths, in France, since 2000] ». *Revue D'épidemiologie Et De Sante Publique*. doi: 10.1016/j.respe.2017.11.006.
- Rockett, Ian R. H., Shuhui Wang, Yinjuan Lian, et Steven Stack. 2007. « Suicide-Associated Comorbidity among US Males and Females: A Multiple Cause-of-Death Analysis ». *Injury Prevention* 13(5):311-15. doi: 10.1136/ip.2007.015230.

- de Roquefeuil, L., G. Rey, S. de Foucaud, et K. Bounebache. 2018. *Documentation à l'attention des utilisateurs concernant l'intégration des causes médicales de décès dans le système national des données de santé - Version 3*. Cnam.
- Rosenbaum, Paul R., et Donald B. Rubin. 1983. « The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects ». *Biometrika* 70(1):41-55. doi: 10.1093/biomet/70.1.41.
- Rothman, Kenneth J., Timothy L. Lash, et Sander Greenland. 2012. *Modern Epidemiology*. Third, Mid-cycle revision. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams and Wilkins.
- Schairer, Catherine, Linda Morris Brown, Bingshu E. Chen, Regan Howard, Charles F. Lynch, Per Hall, Hans Storm, Eero Pukkala, Aage Anderson, Magnus Kaijser, Michael Andersson, Heikki Joensuu, Sophie D. Fosså, Patricia A. Ganz, et Lois B. Travis. 2006. « Suicide After Breast Cancer: an International Population-Based Study of 723 810 Women ». *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 98(19):1416-19. doi: 10.1093/jnci/djj377.
- Scherrer, Jeffrey F., Joanne Salas, Kathleen K. Bucholz, F. David Schneider, Thomas Burroughs, Laurel A. Copeland, Mark D. Sullivan, et Patrick J. Lustman. 2016. « New Depression Diagnosis Following Prescription of Codeine, Hydrocodone or Oxycodone ». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 25(5):560-68. doi: 10.1002/pds.3999.
- Schneeweiss, Sebastian, Jeremy A. Rassen, Robert J. Glynn, Jerry Avorn, Helen Mogun, et M. Alan Brookhart. 2009. « High-Dimensional Propensity Score Adjustment in Studies of Treatment Effects Using Health Care Claims Data ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 20(4):512-22. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181a663cc.
- Singhal, Arvind, Jack Ross, Olena Seminog, Keith Hawton, et Michael J. Goldacre. 2014. « Risk of Self-Harm and Suicide in People with Specific Psychiatric and Physical Disorders: Comparisons between Disorders Using English National Record Linkage ». *Journal of the Royal Society of Medicine* 107(5):194-204. doi: 10.1177/0141076814522033.
- Smeeth, Liam, Sara L. Thomas, Andrew J. Hall, Richard Hubbard, Paddy Farrington, et Patrick Vallance. 2004. « Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination ». *The New England Journal of Medicine* 351(25):2611-18. doi: 10.1056/NEJMoa041747.
- Smith, Gordon C. S., et Jill P. Pell. 2003. « Parachute Use to Prevent Death and Major Trauma Related to Gravitational Challenge: Systematic Review of Randomised Controlled Trials ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 327(7429):1459-61. doi: 10.1136/bmj.327.7429.1459.
- Smith Sehdev, A. E., et G. M. Hutchins. 2001. « Problems with Proper Completion and Accuracy of the Cause-of-Death Statement ». *Archives of Internal Medicine* 161(2):277-84.
- Söderberg, Karin C., Lucie Laflamme, et Jette Möller. 2013. « Newly Initiated Opioid Treatment and the Risk of Fall-Related Injuries. A Nationwide, Register-Based, Case-Crossover Study in Sweden ». *CNS Drugs* 27(2):155-61. doi: 10.1007/s40263-013-0038-1.
- Song, Jie, Arvid Sjölander, Erik Joas, Sarah E. Bergen, Bo Runeson, Henrik Larsson, Mikael Landén, et Paul Lichtenstein. 2017. « Suicidal Behavior During Lithium and Valproate Treatment: A Within-Individual 8-Year Prospective Study of 50,000 Patients With Bipolar Disorder ». *American Journal of Psychiatry* 174(8):795-802. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16050542.

- Sperrin, Matthew, Jane Candlish, Ellena Badrick, Andrew Renehan, et Iain Buchan. 2016. « Collider Bias Is Only a Partial Explanation for the Obesity Paradox ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 27(4):525-30. doi: 10.1097/EDE.0000000000000493.
- Strom, Brian L., Stephen E. Kimmel, et Sean Hennessy. 2012. *Pharmacoepidemiology*. Fifth edition. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Suissa, S. 1995. « The Case-Time-Control Design ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 6(3):248-53.
- Takeuchi, Yoshinori, Tomohiro Shinozaki, et Yutaka Matsuyama. 2018. « A Comparison of Estimators from Self-Controlled Case Series, Case-Crossover Design, and Sequence Symmetry Analysis for Pharmacoepidemiological Studies ». *BMC Medical Research Methodology* 18(1):4. doi: 10.1186/s12874-017-0457-7.
- Tanguy-Melac, A., L. De Roquefeuil, S. K. Bounebach, C. Gastaldi-Ménager, G. Rey, et P. Tuppin. 2019. « Causes de décès en 2015 des personnes du régime général prises en en charge pour cancer en 2014–2015 selon leur lieu de décès : utilisation du Système national des données de santé ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 67:S102. doi: 10.1016/j.respe.2019.01.084.
- Tsiropoulos, Ioannis, Morten Andersen, et Jesper Hallas. 2009. « Adverse Events with Use of Antiepileptic Drugs: A Prescription and Event Symmetry Analysis ». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 18(6):483-91. doi: 10.1002/pds.1736.
- Tuppin, P., J. Rudant, P. Constantinou, C. Gastaldi-Ménager, A. Rachas, L. de Roquefeuil, G. Maura, H. Caillol, A. Tajahmady, J. Coste, C. Gissot, A. Weill, et A. Fagot-Campagna. 2017. « Value of a National Administrative Database to Guide Public Decisions: From the Système National d'information Interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the Système National Des Données de Santé (SNDS) in France ». *Revue D'épidémiologie Et De Santé Publique* 65 Suppl 4:S149-67. doi: 10.1016/j.respe.2017.05.004.
- Turbelin, C. 2007. « Recours au médecin généraliste avant un acte suicidaire: étude épidémiologique rétrospective en cas-croisé ». Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.
- Turbelin, C., L. Jehel, P. Y. Boelle, A. Kieffer, T. Blanchon, et A. Flahault. 2008. « Recours au médecin généraliste avant un acte suicidaire ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 56(5S):292.
- Vasiliadis, Helen-Maria, André Ngamini-Ngui, et Alain Lesage. 2014. « Factors Associated With Suicide in the Month Following Contact With Different Types of Health Services in Quebec ». *Psychiatric Services* 66(2):121-26. doi: 10.1176/appi.ps.201400133.
- Viallon, Vivian, Onureena Banerjee, Eric Jouglu, Grégoire Rey, et Joel Coste. 2014. « Empirical Comparison Study of Approximate Methods for Structure Selection in Binary Graphical Models ». *Biometrical Journal. Biometrische Zeitschrift* 56(2):307-31. doi: 10.1002/bimj.201200253.
- Viallon, Vivian, et Marine Dufournet. 2017. « Re: Collider Bias Is Only a Partial Explanation for the Obesity Paradox ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 28(5):e43-45. doi: 10.1097/EDE.0000000000000691.
- Villani, Cédric. 2018. *Donner un sens à l'intelligence artificielle en France - pour une stratégie nationale et européenne*.

- Vinet, M. A., A. Le Jeanic, T. Lefèvre, C. Quelen, et K. Chevreul. 2014. « Le fardeau économique du suicide et des tentatives de suicide en France ». */data/revues/03987620/v62sS2/S0398762013012315/62(S2):62-63.*
- Vuagnat, A., F. Jollant, M. Abbar, K. Hawton, et C. Quantin. 2019. « Recurrence and Mortality 1 Year after Hospital Admission for Non-Fatal Self-Harm: A Nationwide Population-Based Study ». *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 1-10. doi: 10.1017/S2045796019000039.
- Wacholder, S., D. T. Silverman, J. K. McLaughlin, et J. S. Mandel. 1992. « Selection of Controls in Case-Control Studies. II. Types of Controls ». *American Journal of Epidemiology* 135(9):1029-41.
- Wahab, Izyan A., Nicole L. Pratt, Michael D. Wiese, Lisa M. Kalisch, et Elizabeth E. Roughead. 2013. « The Validity of Sequence Symmetry Analysis (SSA) for Adverse Drug Reaction Signal Detection ». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 22(5):496-502. doi: 10.1002/pds.3417.
- Walker, Jane, Rachel A. Waters, Gordon Murray, Helen Swanson, Carina J. Hibberd, Robert W. Rush, Dawn J. Storey, Vanessa A. Strong, Marie T. Fallon, Lucy R. Wall, et Michael Sharpe. 2008. « Better off Dead: Suicidal Thoughts in Cancer Patients ». *Journal of Clinical Oncology* 26(29):4725-30. doi: 10.1200/JCO.2007.11.8844.
- Wang, Shirley, Crystal Linkletter, Malcolm Maclure, David Dore, Vincent Mor, Stephen Buka, et Gregory A. Wellenius. 2011. « Future Cases as Present Controls to Adjust for Exposure Trend Bias in Case-Only Studies ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 22(4):568-74. doi: 10.1097/EDE.0b013e31821d09cd.
- Weill, Alain, Jérôme Drouin, David Desplas, Rosemary Dray-Spira, et Mahmoud Zureik. 2020. *Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 – point de situation à la fin mars 2020*. Epi-Phare.
- Westreich, Daniel, et Stephen R. Cole. 2010. « Invited Commentary: Positivity in Practice ». *American Journal of Epidemiology* 171(6):674-77; discussion 678-681. doi: 10.1093/aje/kwp436.
- Whitaker, Heather J., C. Paddy Farrington, Bart Spiessens, et Patrick Musonda. 2006. « Tutorial in Biostatistics: The Self-Controlled Case Series Method ». *Statistics in Medicine* 25(10):1768-97. doi: 10.1002/sim.2302.
- WHO. 2020. « WHO Mortality Database ». WHO. Consulté 6 août 2018 (http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/).
- Wilcox, Allen J. 1993. « Birth Weight and Perinatal Mortality: The Effect of Maternal Smoking ». *American Journal of Epidemiology* 137(10):1098-1104. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116613.
- Yang, Quanhe, Sonja A. Rasmussen, et J. M. Friedman. 2002. « Mortality Associated with Down's Syndrome in the USA from 1983 to 1997: A Population-Based Study ». *Lancet (London, England)* 359(9311):1019-25.
- Yeh, Robert W., Linda R. Valsdottir, Michael W. Yeh, Changyu Shen, Daniel B. Kramer, Jordan B. Strom, Eric A. Secemsky, Joanne L. Healy, Robert M. Domeier, Dhruv S. Kazi, Brahmajee K. Nallamothu, et PARACHUTE Investigators. 2018. « Parachute Use to Prevent Death and Major Trauma When Jumping from Aircraft: Randomized Controlled Trial ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 363:k5094. doi: 10.1136/bmj.k5094.

- Yerushalmy, J. 1971. « The Relationship of Parents' Cigarette Smoking to Outcome of Pregnancy-- Implications as to the Problem of Inferring Causation from Observed Associations ». *American Journal of Epidemiology* 93(6):443-56.
- Yip, Paul S. F., et Eric D. Caine. 2011. « Employment Status and Suicide: The Complex Relationships between Changing Unemployment Rates and Death Rates ». *Journal of Epidemiology and Community Health* 65(8):733-36. doi: 10.1136/jech.2010.110726.
- Younes, N., M. Melchior, C. Turbelin, T. Blanchon, T. Hanslik, et C. Chan Chee. 2015. « Attempted and Completed Suicide in Primary Care: Not What We Expected? » *Journal of Affective Disorders* 170:150-54. doi: 10.1016/j.jad.2014.08.037.
- Zeng, Chan, Sophia R. Newcomer, Jason M. Glanz, Jo Ann Shoup, Matthew F. Daley, Simon J. Hambidge, et Stanley Xu. 2013. « Bias Correction of Risk Estimates in Vaccine Safety Studies with Rare Adverse Events Using a Self-Controlled Case Series Design ». *American Journal of Epidemiology* 178(12):1750-59. doi: 10.1093/aje/kwt211.
- Zhang, Chaoran, Glynis Byrne, Terry Lee, Joel Singer, Dean Giustini, et Brian Bressler. 2018. « Incidence of Suicide in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 1(3):107-14. doi: 10.1093/jcag/gwy025.

1. ARTICLE 1 : COLLIDER AND REPORTING BIASES INVOLVED IN THE ANALYSES OF CAUSE OF DEATH ASSOCIATIONS IN DEATH CERTIFICATES: AN ILLUSTRATION WITH CANCER AND SUICIDE

L'étude présentée dans le chapitre 2 a fait l'objet d'un article soumis à la revue *Population Health Metrics*, en cours d'évaluation à la date de la rédaction de cette thèse (Laanani et al. s. d.). Elle a également fait l'objet d'une présentation orale au meeting international sur les analyses de causes multiples de décès (Laanani et al. 2019), et de communications affichées au congrès européen d'épidémiologie (M. Laanani et al. 2018), et au congrès européen d'inférence causale EuroCIM (Laanani et al. 2019).

Collider and Reporting Biases Involved in the Analyses of Cause of Death Associations in Death Certificates: an Illustration with Cancer and Suicide

Moussa LAANANI,^{a,b,c} Vivian VIALON,^d Joël COSTE,^b and Grégoire REY^a

Affiliations:

^a French Centre for Epidemiology on Medical Causes of Death (CépiDc-Inserm), Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Biostatistics and Epidemiology Department, Cochin Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), and Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

^c Department of Public Health Studies, French National Health Insurance, Paris, France

^d Nutritional Methodology and Biostatistics Group, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France

Corresponding author: moussa.laanani@assurance-maladie.fr

ABSTRACT

Background: Data from death certificates have been studied to explore causal associations between diseases. However, these analyses are subject to collider and reporting biases (selection and information biases, respectively).

Methods: We aimed to assess to what extent associations of causes of death estimated from individual mortality data can be extrapolated to the general population. We used a multistate model to generate populations of individuals and simulate their health states up to death from national health statistics and artificially replicate collider bias. Associations between health states can then be estimated from such simulated deaths by logistic regression and the magnitude of collider bias assessed. Reporting bias can be approximated by comparing the estimates obtained from the observed death certificates (subject to collider and reporting biases) with those obtained from the simulated deaths (subject to collider bias only).

Results: As an illustrative example, we estimated the association between cancer and suicide in French death certificates, and found that cancer was negatively associated with suicide. Collider bias, due to conditioning inclusion in the study population on death, increasingly downwarded the associations with cancer site lethality. Reporting bias was much stronger than collider bias and depended on the cancer site, but not prognosis.

Conclusions: These results argue for an assessment of the magnitude of both collider and reporting biases before performing analyses of cause of death associations exclusively from death certificates. If these biases cannot be corrected, results from these analyses should not be extrapolated to the general population.

Keywords: causes of death, causal inference, collider bias, reporting bias

BACKGROUND

National cause-of-death data are widely used to describe the health of populations.[1] These data are exhaustive and collected in a standardized fashion, allowing international comparisons.[2] They are extracted from medical death certificates where certifiers (physicians or coroners) are asked to describe the causal sequence leading to death. These data have been studied to assess associations between diseases in the general population,[3–9] although the difficulties of such study design have long been emphasized.[10–12] For example, the risk of suicide in patients with Parkinson’s disease was estimated in an often-cited study based on death certificate data.[5] The authors found a 10-fold lower risk of suicide in people with Parkinson’s disease than for other individuals who died. However, instead of a decreased risk, prospective studies highlighted a two- to five-fold higher suicide risk in these patients.[13,14] Indeed, the design used in the first study (estimating associations between health states in the general population from death certificates) is subject to two main types of bias, which could explain misleading findings.

Collider bias

Studies based on death certificate data are conducted on non-representative samples of the general population. Indeed, even if all deaths are reported, no information is available on living individuals. This leads to a selection bias, as inclusion in the study population is conditioned on death, which is a common effect of the diseases under study (defined among causes of death), called a collider (Figure 1). This selection bias is called “collider bias”, or “bias due to conditioning on a collider”, and can strengthen or reverse associations between variables of interest.[15,16]

(Figure 1 here)

Reporting bias

Studies on death certificate data are also subject to information bias, which we hereafter refer to as “reporting bias”. This bias is the result of (1) the task assigned to the certifier, who has to report diseases and events that effectively contributed to death only, rather than all diseases present prior to death, and (2) possible incompleteness in the filling out of the death certificates (which depends, among other things, on the certifier’s level of knowledge of the deceased patient and his/her medical history).[17]

Aim and organisation of the paper

Seminal literature that warned on the risks of using comprehensive mortality data to assess associations between diseases only provided leads to reduce these risks, without giving a deep insight into the mechanisms of the biases involved. The general purpose of this paper was to assess to what extent associations of causes of death estimated from individual mortality data can be extrapolated to the general population, given collider and reporting biases. As an illustrative example, we estimated the association between cancer and suicide in death certificates depending on the cancer site and assessed the order of magnitude of the collider and reporting biases. In the first section of the paper, we describe how multiple causes-of-death data are constructed, from medical certification to medical coding of causes of death (including the international rules for the selection of the underlying cause of death).

We also describe the framework for the assessment of associations between causes of death and the biases involved in such studies. In the second section, we present the methods and results of our illustrative example on cancer and suicide. Finally, we conclude by addressing recommendations for future studies and discussing how to improve the use of multiple causes-of-death data.

ANALYSES OF CAUSE OF DEATH ASSOCIATIONS IN DEATH CERTIFICATES

Data from death certificates

Medical certification of death is mandatory in most industrialized countries and must be performed by a physician or a coroner. The World Health Organization [WHO] has designed the structure of the international medical death certificate with two parts: Part I is dedicated to the description of the causal sequence of events that directly led to death and Part II the reporting of significant morbid conditions that may have contributed to death, but are not involved in the sequence of events that directly led to death (Figure 2).

(Figure 2 here)

The WHO defines the *underlying cause of death* as “the disease or injury which initiated the train of morbid events leading directly to death or the circumstances of the accident or violence which produced the fatal injury”. Selection of the underlying cause of death is

performed automatically by software (*e.g.*, Iris)[18] or based on the expertise of a mortality medical coder (or “nosologist”) for the most complex cases. This selection is governed by several rules prescribed by the WHO in the tenth revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD-10].[19] The main rule, called the “General Principle”, states that “when more than one condition is entered on the certificate, [...] the condition entered alone on the lowest used line of Part I” (*i.e.*, the first condition mentioned in the train of morbid events leading to death) must be selected as the underlying cause of death, “only if it could have given rise to all the conditions entered above it” (*i.e.* to the subsequent conditions of the train of morbid events leading to death). If the General Principle does not apply, Rules 1 and 2 state that the originating cause of the immediate (or final) cause of death, mentioned first in the train of morbid events leading to death, has to be selected as the underlying cause of death. Finally, Rule 3 states that “if the condition selected by the [previous rules] was obviously a direct consequence of another reported condition, whether in Part I or Part II”, this condition has to be selected as the underlying cause of death. For instance, HIV disease and external causes of death can meet Rule 3.

Framework for the assessment of associations between causes of death and the biases involved

Data from death certificates can be used to assess associations between health states (diseases and/or injuries) mentioned as causes of death. Standardised mortality ratios are a tool to assess such associations.[10,20] Multivariable logistic regression models can also be used, allowing adjustment for potential confounders. Odds ratios [OR], resulting from these

models, convey information concerning both the direction of the association (the risk is higher if $OR > 1$ or lower if $OR < 1$) and its magnitude. When the prevalence of the assessed outcome is low, the OR is a good approximation of the relative risk and can be interpreted accordingly.[10]

Assessment of collider bias

Collider bias is due to conditioning the study sample on death. A multistate model can be used to generate populations of individuals and simulate their health states up to their deaths from national health statistics. Associations between health states can then be estimated from such simulated deaths (with logistic regression models, in the same way as with observed deaths) and the collider bias assessed, as these simulated deaths artificially replicate this bias. Collider bias can then be estimated from the following ratio:

$$\text{Collider bias} = \frac{\text{Real (unbiased) association measure}}{\text{Association measure estimated on the simulated deaths}}$$

Multiplicative measures of bias are better suited in this context, in which associations are expressed in the multiplicative scale (ORs).

Assessment of reporting bias

The magnitude of reporting bias can be approximated by the difference between the estimates obtained from observed death certificates (which are subject to both collider and reporting biases) and those obtained from simulated deaths (which are subject to collider bias only). Reporting bias can then be approximated from the following ratio:

$$\textit{Reporting bias} = \frac{\text{Association measure estimated on the simulated deaths}}{\text{Association measure estimated on the observed deaths}}$$

However, the two sources of reporting bias ((1) the difference of the definition between measuring associations of diseases and measuring associations of causes of death and (2) the incomplete filling out of death certificates by certifiers) cannot be distinguished from one another.

ILLUSTRATIVE EXAMPLE: ASSOCIATION BETWEEN CANCER AND SUICIDE IN DEATH

CERTIFICATES IN FRANCE

Suicide is a major public health issue, accounting for 1.4% of all deaths worldwide.[21] The impact of psychiatric diseases (notably, depression, anxiety, and psychotic disorders)[22] is well known, but somatic disorders may also play a role in the occurrence of suicide deaths. Cancer, due to its impact on health, the adverse events of treatments, and stigma, can substantially reduce the quality of life and promote the onset of suicidal ideation and suicide deaths. This phenomenon can vary depending on the cancer site prognosis, notably after receiving the diagnosis.[23]

Our illustrative example is based on French multiple causes-of-death data. Data from death certificates are commonly used to study suicide mortality and its determinants, with various study designs: ecological studies,[24] studies based on disease registries,[25] analyses of cause of death associations.[5,6] Inclusion in our study population was structurally conditioned on death, a common effect of cancer (the exposure) and suicide (the outcome),

i.e. a collider (Figure 1). We first measured the cancer/suicide association in death certificates, according to cancer site, and then assessed the magnitude of the collider and reporting biases, using simulations.

Methods

Data from death certificates

All deaths of people aged 15 years or older occurring in mainland France between 2000 and 2013 were included in the study, provided that at least one cause was mentioned. Causes of death were coded (throughout the study period) according to the ICD-10.[19] Suicide (ICD-10 codes: X60 to X84 and Y87.0) was defined from the underlying causes of death, as suicide meets Rule 3 criteria: wherever 'suicide' is mentioned on the death certificate, it is almost always selected as the underlying cause of death, even if the certifier indicated that suicide was secondary to depressive disorders or cancer. Cancer (ICD-10 codes: C, see the list of cancer sites in Additional table 1) was defined from both the underlying cause of death and Part II diagnoses; if cancer was not the first cause in the train of morbid events leading to death declared by the certifier in Part I of the death certificate, it was sought among all other diagnoses, except those mentioned between the immediate cause of death and the underlying cause of death selected by following WHO rules, considered to be consequences of the underlying cause of death. This type of situation is relatively uncommon and concerns exclusively cancer associated with HIV/AIDS.[19] Such a focus on the first cancer site mentioned in the train of morbid events leading to death prevents consideration of secondary cancer sites (including metastases).

Simulation scheme

We performed a simulation study to assess the direction and magnitude of the collider bias involved in this illustrative example. A population of individuals was generated using national statistics of mortality and cancer incidence to simulate the occurrence of cancer as well as death from cancer, suicide, and other causes. The deaths thus simulated were used to artificially replicate the collider bias. A first simulation study was conducted under the null hypothesis of no cancer/suicide association to assess whether collider bias alone could induce high amplitude false associations and determine the direction of such bias. A second simulation study was conducted to approximate the magnitude of the collider bias, using approximations of the real cancer/suicide associations in the French population. To do so, we used relative risks of suicide death for several cancer sites estimated in a recent large cohort study conducted from national Swedish registers (Fang *et al.*'s study).[23]

(Figure 3 here)

Deaths from suicide, cancer, and other causes for people aged 15 or older were simulated using a multistate model, with deaths as absorbing states (Figure 3). Transition probabilities to move from one state to another within a year were functions of age and gender.

Simulations were performed separately for each gender. Individuals entered the model at age 15 years in the initial healthy state. Individuals could then transit to one of the K cancer states (for K cancer sites listed in Additional table 1) or die from suicide or other causes.

Once in one of the K cancer states, individuals could die from the K th cancer, suicide, or other causes, or go back to the healthy state if they did not die within five years. Transition

probabilities were derived from national suicide mortality[26] and cancer incidence[27] and survival[28] statistics. Considering individuals in a *Kth* cancer state, net survival was used as the probability of death from the *Kth* cancer and the difference between net and crude survival as the probability of death from other causes.[28] The probability of suicide death for individuals in a *Kth* cancer state was obtained by multiplying the relative risk of suicide corresponding to the *Kth* cancer site by the national suicide mortality rate. In the first simulation study, the relative risks of suicide used were equal to one for every cancer site (to mimic the null hypothesis of no cancer/suicide association); in the second simulation study, those published in the study of Fang *et al.* were applied.[23] For cancer sites not assessed in their study, the mean relative risk of suicide for other cancer sites was used. The simulations were performed using R (V3.4.0).[29]

Statistical analyses

Associations between cancer sites and suicide were estimated for both observed and simulated deaths, with logistic regression models adjusted for age (B-spline with 3 degrees of freedom), gender, and, for observed data, region of death. Analyses were conducted for both genders together for the cancer sites studied by Fang *et al.*, and, in complementary analyses, for men and women separately for the cancer sites listed in Additional table 1, as both cancer epidemiology and suicide epidemiology differ according to gender.[30]

The direction of collider bias was determined using the ORs obtained from the first simulation study (under the null hypothesis). If the OR obtained in the first simulation was lower than 1, the direction of collider bias was considered to be negative, whereas it was considered to be positive if it was higher than 1.

The magnitude of the collider bias was assessed using the second simulation. In the absence of collision, ORs obtained in the second simulation study should be similar to those reported by Fang *et al.* The magnitude of collider bias was then evaluated by computing the ratio between the relative risk of suicide from the study of Fang *et al.* and the OR estimated from the second simulation. As suicide deaths occur rarely in the population, OR and relative risk values can be considered to be relatively similar.

The magnitude of the reporting bias was evaluated by comparing the OR estimated from the second simulation and that estimated from observed death certificates. Under the assumptions that our simulations correctly reproduced the French mortality data, that the cancer/suicide associations found by Fang *et al.* are close to those existing in the French population, and that there is no remaining confounders, differences between the results obtained using the data from the second simulation study and the observed deaths are likely to be largely attributable to reporting bias.

Statistical analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina).[31]

Results

French mortality data

Overall, 7.2 million deaths between 2000 and 2013 were considered (3,685,024 of men, of which 107,241 were suicides (3%), and 3,553,707 of women, of which 38,297 were suicides (1%)). The number of deaths (suicide or other causes) according to the presence or not of a cancer diagnosis among causes of death are detailed in Table 1. The analyses performed on data from death certificates showed a highly negative association between suicide and each

cancer site (OR adjusted for age, gender, and region of death ranged from 0.01 for central nervous system cancer and cutaneous melanoma, 95% confidence intervals (95% CI) [0.01-0.01] and [0.01-0.02], respectively, to 0.24 for prostate cancer, 95% CI=[0.22-0.26]; see Table 2). The study of Fang *et al.* found a positive association between suicide and each cancer site (with adjusted relative risk from 1.4 for cutaneous melanoma to 4.5 for oesophageal, liver, and pancreatic cancer) (Table 2). Our results were thus inconsistent with theirs.

(Table 1 here)

(Table 2 here)

Estimation of the magnitude of the biases

Each simulation generated 4.7 million deaths for men, of which 2% were suicides, and 4.6 million for women, of which 1% were suicides. The proportion of deaths due to each cause and age distributions at death were similar between the simulated data and that from death certificates (Additional table 2). The first simulation study, conducted under the null hypothesis of no cancer/suicide association, found a negative association for each cancer site, with OR ranging from 0.11 (95% CI=[0.09-0.14]) for central nervous system cancer to 0.71 (95% CI=[0.68-0.75]) for prostate cancer. In the absence of collision, these ORs were expected to be 1 for all cancer sites. The results were thus biased downward by collision.

The second simulation (conducted using the relative risks of suicide published by Fang *et al.*)[23] found a negative cancer/suicide association for all cancer sites (OR from 0.25, 95% CI=[0.22-0.28], for central nervous system cancer to 0.85, 95% CI=[0.78-0.92], for breast

cancer), except for prostate cancer (OR=1.14, 95% CI=[1.10-1.18]), although it was lower than the relative risk reported by Fang *et al.*(1.9). In the absence of collider bias, these ORs were expected to be similar to those published by Fang *et al.*

Collider bias was estimated to divide the relative risk of suicide reported by Fang *et al.* by at least 1.7 (for prostate cancer) and up to 9.3 (for central nervous system cancer). The magnitude of collider bias thus varied according to cancer site and appeared to increase with cancer site lethality, as expected. Estimating collider bias from simulation #1 (with the inverse of the obtained OR) produced consistent results. Reporting bias was found to divide the OR of suicide from the second simulation (*i.e.* the relative risk of Fang *et al.* biased by collision) by at least 4.7 (for prostate cancer) and up to 64 (for cutaneous melanoma). Using our approximation, the magnitude of reporting bias was thus much higher than that of collider bias. The magnitude also varied depending on the cancer site, but did not appear to be associated with cancer site lethality. The magnitudes of the collider and reporting biases are presented in Figure 4.

(Figure 4 here)

Complementary analyses performed for each gender separately gave similar results for men (Additional table 3). The results were slightly different for women, with a higher overall magnitude of bias. We found the lowest magnitude for collider bias for cutaneous melanoma and the highest for lung cancer, and the lowest magnitude for reporting bias for oesophageal cancer and the highest for liver cancer (Additional table 4).

DISCUSSION

Here, we demonstrated that estimating associations between diseases from death certificate data is exposed to biases and used an illustrative example to assess their direction and magnitude. The cancer/suicide association was inverse when assessed based on data from death certificates (OR ranging from 0.24 for prostate cancer to 0.01 for central nervous system cancer and cutaneous melanoma). However, previous longitudinal studies found positive associations, as notably reported by Fang *et al.*, who found a relative risk of suicide that ranged from 1.4 to 4.5, depending on the cancer site.[23] Part of this discrepancy is attributable to collider bias, which naturally arises when cancer/suicide associations are assessed from death certificates.[15,16] We performed simulations to artificially reproduce collider bias by generating deaths from national statistics of suicide and cancer incidence and mortality. Analyses performed on such simulated deaths showed that conditioning inclusion in the study population on death biased the results towards negative associations, the bias increasing with cancer-site lethality. However, such collider bias was not sufficient to fully explain the discrepancies between the results based on death certificates and those reported by Fang *et al.* Although there are other potential explanations (the two source populations differed, as the study of Fang *et al.* was performed in Sweden), we believe that the remaining bias can be largely attributed to reporting bias.[17,32] Our approximation of reporting bias was much stronger than collider bias and depended on the cancer site, but not the prognosis, as the magnitude of the reporting bias varied between cancer sites, but not according to cancer lethality.

Biases involved in the analyses of cause of death associations in death certificates

Collider bias was first described recently[33] and is of increasing concern among epidemiologists. This type of selection bias has been the source of much scientific debate, such as for the so-called “birth weight paradox”. Let us consider, for example, the risk of neonatal death associated with maternal smoking, which is known to increase the risks of both low birth weight and neonatal mortality. Comparing mortality rates between low birth weight infants born to smokers and those born to non-smokers paradoxically lead to finding lower mortality rates in infants of smokers.[34] Such results “raised doubts” about the pejorative impact of maternal smoking.[35] However, this paradox may be explained by collider bias, as demonstrated by Hernández-Díaz *et al.*[36] Indeed, low birth weight is a collider on which selection in the study sample is conditioned, as it is a common effect of maternal smoking and other unmeasured causes (such as birth defects or malnutrition). The “obesity paradox” is another example of a scientific controversy that may be explained by collider bias. This paradox refers to the lower mortality observed for obese patients, found, for example, among patients with diabetes.[37–40] Collider bias should be considered in all studies conducted with a case-only design,[16] notably those analysing associations of causes of death from death certificates. To our knowledge, our study is the first to consider collider bias in this specific type of studies.

Interpreting reporting bias is challenging and requires consideration of its two sources. This type of information bias is due (1) to the difference between what is asked of the certifier (*i.e.* reporting a causal sequence of injuries and diseases leading to death) and the information that would be expected for epidemiology (*i.e.* diseases reported regardless of their potential causal link with death).[19] This specificity gives multiple causes-of-death databases their particular interest as they thus provide the opportunity to assess causal

relations between diseases or morbid conditions. In return, the information available in causes-of-death data is very conservative. Reporting bias is also due (2) to the incompleteness of certificate filling by certifiers. This depends on the certifier's knowledge of the deceased patient's medical history and knowledge (or intuition) of the possibility of a causal association between the underlying cause of death and its comorbidities.[41,42] In our application, without knowledge/intuition of the plausible link between one's cancer and suicide, the certifier might not mention cancer on the certificate.

Unmeasured confounding is a source of bias we did not address in this paper.[43] We rather focussed on collider and reporting bias for pedagogical reasons to correctly identify them.

Unmeasured confounding is often involved when one wants to estimate causal effects. We aimed in our illustrative example to compare our associational ORs with the associational risk ratios of Fang *et al.* In this situation, confounding may be considered to be negligible and is essentially amongst the supplementary factors for which Fang *et al.* adjusted their models.[23] Both our study and that of Fang *et al.* adjusted for age and gender, which are major confounders in the cancer/suicide association. Fang *et al.* also adjusted their models for cohabitation status, socioeconomic status, and educational level, but did not adjust for other major confounders in the cancer/suicide association, such as alcohol consumption.[22,44]

CONCLUSIONS

While risks of using comprehensive mortality data to assess associations between diseases have long been highlighted,[10–12] our work aimed to explain the mechanisms of the biases involved in such studies. We used a conceptual framework to demonstrate the impossibility of measuring causal associations from multiple causes-of-death data. We used a simulation study to assess the magnitude of the involved biases, accounting for the specificities of death certificates. Even if we could have tried to correct for collider bias in our illustrative example (by an indicator of cancer-site prognosis, such as survival rate), our results show that reporting bias was of much higher magnitude and heterogeneous across cancer sites. Reporting bias cannot be corrected, as the reason for such heterogeneity could not be clearly linked with the cancer site characteristics. In analyses of cause of death associations exclusively from death certificates, if the reporting bias is too strong, there is little use in correcting for collider bias and results from these analyses should not be extrapolated to the general population. Multiple causes-of-death data are still a remarkably rich source because of their standardized construction and international comparability and because they contain directed causal information, integrating the expert knowledge of the physician or coroner certifying death. The analyses of these data should be performed after full linkage to comprehensive databases, such as registers or medical administrative databases, to take full advantage of these qualities and avoid drawing conclusions based on spurious associations.[45] The issue raised here regarding collider bias can be extended to other case-only designs,[16] including studies on pharmacovigilance databases or disease registries; reporting bias issues are specific to each data type.

LIST OF ABBREVIATIONS

95% CI: 95% confidence interval

CNS: central nervous system

HIV/AIDS: human immunodeficiency virus / acquired immune deficiency syndrome

ICD-10: tenth revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IQR: interquartile range

OR: odds ratio

WHO: World Health Organization

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

This study was conducted within the framework of law L2223-42, decree 2017-602, and French data protection agency (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*) decision number 2017-067.[46–48]

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and materials

Anonymized individual data from death certificates used in this work can be shared by the authors under strict security conditions. Applications to access the French mortality data must be submitted to the National Institute for Health Data (*Institut National des Données de Santé*, INDS, www.indsante.fr/).

Aggregated data used for the simulation study are publicly available:

- national suicide mortality rates are available in the CépiDc (French Centre for Epidemiology on Medical Causes of Death) repository, <http://www.cepiddc.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>[26]
- cancer incidence and survival rates are available in the SPF (Public Health France) repository, <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie-stade-au-diagnostic>, [27,28] or on the INCa (French National Cancer Institute) repository, <https://lesdonnees.e-cancer.fr/>, [49]

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This research received no funding.

Authors' contribution

GR and JC designed and supervised the study. ML contributed to the analyses and drafted the manuscript. VV performed the simulation study. All authors contributed to the interpretation of data, and read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to thank William Hempel for English editing of the manuscript.

Where authors are identified as personnel of the International Agency for Research on Cancer / World Health Organization, the authors alone are responsible for the views expressed in this article and they do not necessarily represent the decisions, policy or views of the International Agency for Research on Cancer / World Health Organization.

ADDITIONAL MATERIAL

Additional file.pdf

Additional table 1. ICD-10 codes used to define cancer

Additional table 2. Characteristics of the simulated populations

Additional table 3. Suicide ORs by cancer site in men in observed and simulated mortality data, and estimated bias magnitudes

Additional table 4. Suicide ORs by cancer site in women in observed and simulated mortality data, and estimated bias magnitudes

REFERENCES

1. WHO Mortality Database [Internet]. WHO. [cited 2018 Aug 6]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/
2. AbouZahr C, de Savigny D, Mikkelsen L, Setel PW, Lozano R, Lopez AD. Towards universal civil registration and vital statistics systems: the time is now. *Lancet Lond Engl*. 2015;386:1407–18.
3. Goodman RA, Manton KG, Nolan TF, Bregman DJ, Hinman AR. Mortality data analysis using a multiple-cause approach. *JAMA*. 1982;247:793–6.
4. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 2002;359:1019–25.
5. Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are Patients with Parkinson's Disease Suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2001;14:120–4.
6. Rockett IRH, Wang S, Lian Y, Stack S. Suicide-associated comorbidity among US males and females: a multiple cause-of-death analysis. *Inj Prev*. 2007;13:311–5.
7. Aouba A, Gonzalez Chiappe S, Eb M, Delmas C, de Boysson H, Bienvenu B, et al. Mortality causes and trends associated with giant cell arteritis: analysis of the French national death certificate database (1980-2011). *Rheumatol Oxf Engl*. 2018;57:1047–55.
8. Egidi V, Salvatore MA, Rivellini G, D'Angelo S. A network approach to studying cause-of-death interrelations. *Demogr Res*. 2018;38:373–400.
9. Viallon V, Banerjee O, Jouglu E, Rey G, Coste J. Empirical comparison study of approximate methods for structure selection in binary graphical models. *Biom J Biom Z*. 2014;56:307–31.
10. Rothman KJ, Lash TL, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Third, Mid-cycle revision. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
11. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *Am J Epidemiol*. 1992;135:1029–41.
12. McLaughlin JK, Blot WJ, Mehl ES, Mandel JS. Problems in the use of dead controls in case-control studies. I. General results. *Am J Epidemiol*. 1985;121:131–9.
13. Lee T, Lee HB, Ahn MH, Kim J, Kim MS, Chung SJ, et al. Increased suicide risk and clinical correlates of suicide among patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;32:102–7.
14. Kostić VS, Pekmezović T, Tomić A, Ječmenica-Lukić M, Stojković T, Špica V, et al. Suicide and suicidal ideation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010;289:40–3.
15. Hernán MA, Robins JM. *Causal Inference*. Boca Raton, FL, USA: Chapman & Hall/CRC; forthcoming.

16. Cole SR, Platt RW, Schisterman EF, Chu H, Westreich D, Richardson D, et al. Illustrating bias due to conditioning on a collider. *Int J Epidemiol*. 2010;39:417–20.
17. Richaud-Eyraud E, Rondet C, Rey G. [Transmission of death certificates to Cépidec-Inserm related to suspicious deaths, in France, since 2000]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2018;
18. Johansson LA, Pavillon G. IRIS: A language-independent coding system based on the NCHS system MMDS. Tokyo, Japan; 2005.
19. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision. WHO; 2008.
20. Israel RA, Rosenberg HM, Curtin LR. Analytical potential for multiple cause-of-death data. *Am J Epidemiol*. 1986;124:161–79.
21. Disease burden and mortality estimates [Internet]. WHO. [cited 2018 May 23]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
22. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet*. 2009;373:1372–81.
23. Fang F, Fall K, Mittleman MA, Sparén P, Ye W, Adami H-O, et al. Suicide and cardiovascular death after a cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1310–8.
24. Chang S-S, Stuckler D, Yip P, Gunnell D. Impact of 2008 global economic crisis on suicide: time trend study in 54 countries. *BMJ*. 2013;347:f5239–f5239.
25. Schairer C, Brown LM, Chen BE, Howard R, Lynch CF, Hall P, et al. Suicide After Breast Cancer: an International Population-Based Study of 723 810 Women. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1416–9.
26. French national causes of death register (Centre for Epidemiology on Medical Causes of Death) [Internet]. CépiDc-INSERM. [cited 2017 Nov 3]. Available from: <http://www.cepidc.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>
27. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire; 2013 p. 122.
28. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2013. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 - tumeurs solides. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire; 2016 Feb p. 274.
29. R. Vienna, Austria: The R Foundation for Statistical Computing;
30. Kendal WS. Suicide and cancer: a gender-comparative study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007;18:381–7.
31. SAS. Cary, NC, USA: Statistical Analysis System;

32. Aouba A, Péquignot F, Camelin L, Jouglu E. [Quality assessment and improvement in the knowledge of suicide mortality data, metropolitan France, 2006]. *Bull Epidémiol Hebd.* 2011;497–500.
33. Greenland S. Quantifying biases in causal models: classical confounding vs collider-stratification bias. *Epidemiol Camb Mass.* 2003;14:300–6.
34. Wilcox AJ. Birth Weight and Perinatal Mortality: The Effect of Maternal Smoking. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1098–104.
35. Yerushalmy J. The relationship of parents' cigarette smoking to outcome of pregnancy--implications as to the problem of inferring causation from observed associations. *Am J Epidemiol.* 1971;93:443–56.
36. Hernández-Díaz S, Schisterman EF, Hernán MA. The birth weight “paradox” uncovered? *Am J Epidemiol.* 2006;164:1115–20.
37. Carnethon MR, De Chavez PJD, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA.* 2012;308:581–90.
38. Banack HR, Kaufman JS. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. *Prev Med.* 2014;62:96–102.
39. Sperrin M, Candlish J, Badrick E, Renehan A, Buchan I. Collider Bias Is Only a Partial Explanation for the Obesity Paradox. *Epidemiol Camb Mass.* 2016;27:525–30.
40. Viallon V, Dufournet M. Re: Collider Bias Is Only a Partial Explanation for the Obesity Paradox. *Epidemiol Camb Mass.* 2017;28:e43–5.
41. Smith Sehdev AE, Hutchins GM. Problems with proper completion and accuracy of the cause-of-death statement. *Arch Intern Med.* 2001;161:277–84.
42. Mieno MN, Tanaka N, Arai T, Kawahara T, Kuchiba A, Ishikawa S, et al. Accuracy of Death Certificates and Assessment of Factors for Misclassification of Underlying Cause of Death. *J Epidemiol.* 2016;26:191–8.
43. Greenland S, Morgenstern H. Confounding in health research. *Annu Rev Public Health.* 2001;22:189–212.
44. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol.* 2007;8:292–3.
45. Rey G, Bounebacher K, Rondet C. Causes of deaths data, linkages and big data perspectives. *J Forensic Leg Med.* 2018;57:37–40.
46. Code général des collectivités territoriales - Article L2223-42. Code Général Collectiv. Territ.

47. Décret n° 2017-602 du 21 avril 2017 relatif au certificat de décès [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/4/21/AFSP1705016D/jo/texte>

48. Délibération n° 2017-067 du 16 mars 2017 portant avis sur un projet de décret relatif au certificat de décès modifiant le code général des collectivités territoriales (demande d'avis n° 16023949).

49. Cancer data - French National Cancer Institute [Internet]. [cited 2019 Apr 16]. Available from: <https://lesdonnees.e-cancer.fr/>

TABLES

Table 1. Characteristics of the study population (data observed from death certificates, France, 2000-2013)

Gender	Cause of death	Number (%)	Age at death, median [IQR]
Men	Overall	3,685,024 (100%)	76 [64-84]
	Suicide		
	Bladder cancer	150 (0%)	78 [69-83]
	CNS cancer	20 (0%)	56 [45-64]
	Colorectal cancer	331 (0%)	75 [68-81]
	Cutaneous melanoma	13 (0%)	76 [58-80]
	Head and neck cancer	157 (0%)	65 [55-75]
	Kidney cancer	77 (0%)	71 [65-77]
	Larynx cancer	103 (0%)	67 [57-75]
	Liver cancer	82 (0%)	72 [63-76]
	Lung cancer	448 (0%)	70 [62-77]
	Oesophageal cancer	104 (0%)	71 [61-79]
	Pancreatic cancer	110 (0%)	73 [65-80]
	Prostate cancer	643 (0%)	79 [72-84]
	Stomach cancer	100 (0%)	75 [65-81]
	Testis cancer	9 (0%)	52 [44-55]
	Thyroid gland cancer	6 (0%)	76 [47-78]
Other or no cancer ^a	104,888 (2.9%)	50 [39-66]	
Other cause			
Bladder cancer	53,867 (1.5%)	77 [69-84]	
CNS cancer	24,204 (0.7%)	64 [53-73]	
Colorectal cancer	130,632 (3.5%)	76 [67-82]	
Cutaneous melanoma	12,298 (0.3%)	68 [56-78]	
Head and neck cancer	46,689 (1.3%)	62 [54-71]	
Kidney cancer	30,515 (0.8%)	73 [63-81]	
Larynx cancer	19,431 (0.5%)	66 [57-76]	

Gender	Cause of death	Number (%)	Age at death, median [IQR]
	Liver cancer	80,578 (2.2%)	71 [63-78]
	Lung cancer	309,349 (8.4%)	68 [59-77]
	Oesophageal cancer	45,215 (1.2%)	68 [58-77]
	Pancreatic cancer	61,217 (1.7%)	71 [62-79]
	Prostate cancer	154,378 (4.2%)	82 [75-87]
	Stomach cancer	43,501 (1.2%)	74 [64-81]
	Testis cancer	1,503 (0%)	45 [33-63]
	Thyroid gland cancer	2,227 (0.1%)	72 [62-80]
	Other or no cancer ^a	2,562,179 (70%)	78 [67-86]
Women	Overall	3,553,707 (100%)	84 [76-90]
	Suicide		
	Bladder cancer	10 (0%)	76 [57-87]
	Breast cancer	264 (0%)	63 [52-74]
	CNS cancer	4 (0%)	62 [50-77]
	Colorectal cancer	53 (0%)	73 [63-83]
	Corpus uteri cancer	7 (0%)	70 [62-77]
	Cutaneous melanoma	6 (0%)	77 [74-79]
	Head and neck cancer	17 (0%)	61 [57-76]
	Kidney cancer	11 (0%)	73 [62-81]
	Larynx cancer	4 (0%)	54 [50-59]
	Liver cancer	4 (0%)	68 [63-72]
	Lung cancer	37 (0%)	67 [56-78]
	Oesophageal cancer	10 (0%)	73 [51-80]
	Ovary cancer	8 (0%)	66 [58-70]
	Pancreatic cancer	19 (0%)	71 [68-81]
	Stomach cancer	9 (0%)	64 [53-70]
	Thyroid gland cancer	5 (0%)	79 [67-81]
	Other or no cancer ^a	37,829 (1.1%)	53 [42-68]

Gender	Cause of death	Number (%)	Age at death, median [IQR]
	Other cause		
	Bladder cancer	16,694 (0.5%)	82 [75-88]
	Breast cancer	180,821 (5.1%)	74 [60-84]
	CNS cancer	18,831 (0.5%)	68 [57-77]
	Colorectal cancer	116,793 (3.3%)	80 [71-87]
	Corpus uteri cancer	10,105 (0.3%)	75 [67-82]
	Cutaneous melanoma	10,472 (0.3%)	73 [57-83]
	Head and neck cancer	9,737 (0.3%)	67 [56-80]
	Kidney cancer	17,161 (0.5%)	78 [69-85]
	Larynx cancer	2,125 (0.1%)	67 [57-79]
	Liver cancer	28,184 (0.8%)	77 [69-84]
	Lung cancer	89,479 (2.5%)	69 [57-79]
	Oesophageal cancer	10,597 (0.3%)	75 [63-83]
	Ovary cancer	47,964 (1.4%)	73 [63-81]
	Pancreatic cancer	57,766 (1.6%)	78 [69-84]
	Stomach cancer	25,717 (0.7%)	80 [70-87]
	Thyroid gland cancer	3,896 (0.1%)	79 [71-86]
	Other or no cancer ^a	2,869,068 (81%)	86 [79-91]

CNS: central nervous system; IQR: interquartile range.

^a Includes other cancer sites, multiple cancers, and haematological malignancies.

Table 2. Suicide ORs by cancer site in observed and simulated mortality data, and estimated bias magnitudes

Cancer site	French mortality data		Simulation #1: Independence		Simulation #2: RR from Fang <i>et al</i> [4]		Fang <i>et al.</i> study[4]	Collider	Reporting
	OR	[95% CI]	OR	[95% CI]	OR	[95% CI]	RR	bias ^b	bias ^c
No cancer ^a	1.00		1.00		1.00		1.0	1.0	1.0
Prostate	0.24	[0.22;0.26]	0.71	[0.68;0.75]	1.14	[1.10;1.18]	1.9	1.7	4.7
Cutaneous melanoma	0.01	[0.01;0.02]	0.61	[0.53;0.70]	0.77	[0.68;0.86]	1.4	1.8	64
Breast	0.04	[0.03;0.04]	0.58	[0.52;0.64]	0.85	[0.78;0.92]	1.6	1.9	24
Colorectal	0.05	[0.05;0.06]	0.35	[0.33;0.37]	0.50	[0.48;0.52]	1.6	3.2	9.4
Oesophageal, Liver, Pancreatic	0.03	[0.03;0.03]	0.17	[0.16;0.19]	0.55	[0.53;0.58]	4.5	8.1	20
Lung	0.02	[0.02;0.02]	0.14	[0.13;0.15]	0.36	[0.35;0.38]	3.3	9.1	17
Central nervous system	0.01	[0.01;0.01]	0.11	[0.09;0.14]	0.25	[0.22;0.28]	2.3	9.3	35

Logistic regression models adjusted for age (B-spline of degree 3), gender, and region of death; mainland France, 2000-2010.

OR: odds ratio; RR: relative risk; 95% CI: 95% confidence interval.

^a Excluding other cancer sites, multiple cancers, and haematological malignancies.

The magnitude of the biases was estimated from the following ratios:

^b **Collider bias** = RR from Fang *et al.* / OR estimated from the data of simulation #2

^c **Reporting bias** = OR estimated from the data of simulation #2 / OR estimated from observed deaths

FIGURES

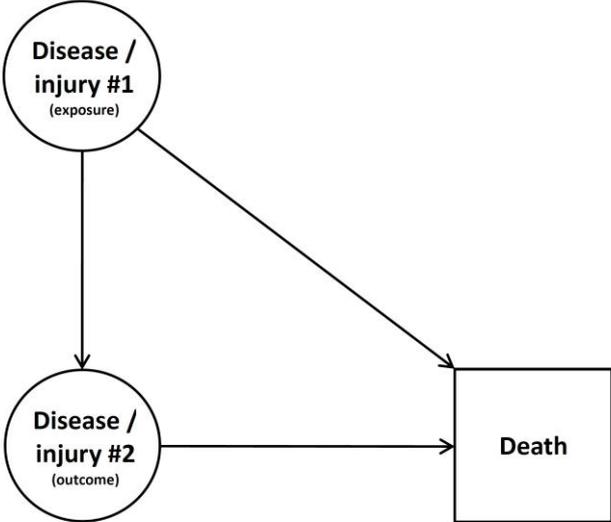


Figure 1. Directed acyclic graph representing the causal process underlying studies based on causes-of-death data

Collider bias emerges from conditioning inclusion in the study population on death, which is a consequence (descendant) of both exposure and outcome, which are the two factors defined among the diseases and injuries coded as causes of death for which the association is assessed.

In our illustrative example, cancer is “disease #1” (the exposure), and suicide is “injury #2” (the outcome). Death is the collider on which inclusion in the study population is conditioned.

	Cause of death	Approximate interval between onset and death
I		
Disease or condition directly leading to death*	(a)
	due to (or as a consequence of)	
Antecedent causes	(b)
Morbid conditions, if any, giving rise to the above cause, stating the underlying condition last	due to (or as a consequence of)	
	(c)
	due to (or as a consequence of)	
	(d)
II		
Other significant conditions contributing to the death, but not related to the disease or condition causing it

<small>*This does not mean the mode of dying, e.g. heart failure, respiratory failure. It means the disease, injury, or complication that caused death.</small>		

Figure 2. International form of medical certificate of cause of death (WHO, ICD-10, 1993)

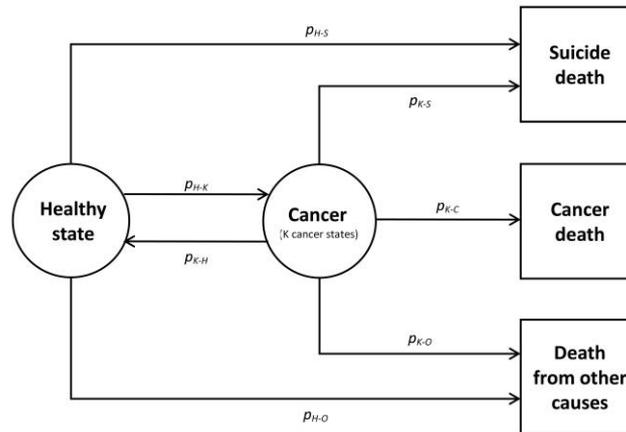


Figure 3. Multistate model used for the simulation of death data in people aged 15 or older

Transition probabilities were obtained from national cancer incidence and survival and suicide mortality statistics:

- p_{H-S} = transition probability from the initial healthy state to the absorbing suicide death state
- p_{H-K} = transition probabilities from the initial healthy state to the K th cancer state
- p_{H-O} = transition probability from the initial healthy state to the absorbing other causes of death state
- p_{K-H} = transition probabilities from the K th cancer state to the initial healthy state
- p_{K-S} = transition probabilities from the K th cancer state to the absorbing suicide death state
- p_{K-C} = transition probabilities from the K th cancer state to the absorbing K th cancer death state
- p_{K-O} = transition probabilities from the K th cancer state to the absorbing other causes of death state

The probability of suicide death for individuals in a K th cancer state p_{K-S} was obtained by multiplying the relative risk of suicide corresponding to the K th cancer site by the national suicide mortality rate. In the first simulation study, the relative risks of suicide used were equal to one for every cancer site (to mimic the null hypothesis of no cancer/suicide association); in the second simulation study, those published in the study of Fang *et al.* were applied.[23]

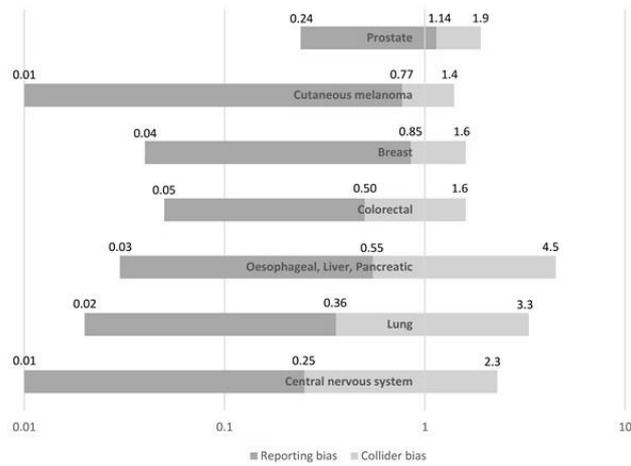


Figure 4. Magnitude of collider and reporting biases, according to cancer site

The figure is interpreted as follows: The “real” relative risk (approximated from that of the study of Fang *et al.*) is at the right end of the bar. The light grey part of the bar represents the magnitude of the collider bias. The odds ratio from simulation #2 is at the junction between the light and the dark grey parts of the bar. The dark grey part of the bar represents the magnitude of the reporting bias. The observed odds ratio (obtained from French mortality data) is at the left end of the bar.

For example, for breast cancer, the “real” relative risk of suicide is 1.6. The collider bias divides this relative risk by 1.9. The odds ratio from simulation #2 is 0.85. The reporting bias divides this odds ratio by 24. The odds ratio observed from French mortality data is 0.04.

The scale of the x-axis is logarithmic.

2. ARTICLE 2 : CONTACTS WITH HEALTH SERVICES DURING THE YEAR PRIOR TO SUICIDE DEATH AND PREVALENT CONDITIONS: A NATIONWIDE STUDY

L'étude présentée dans le chapitre 3 a fait l'objet d'un article publié dans la revue *Journal of Affective Disorders* (Laanani et al. 2020a). Le protocole a été présenté au groupe de travail « Données statistiques » de l'Observatoire national du suicide (Moussa Laanani et al. 2018), et l'étude a fait l'objet d'une présentation orale au congrès mondial de santé publique (Laanani et al. 2020b).

Contacts with Health Services During the Year Prior to Suicide Death and Prevalent Conditions: A Nationwide Study

Moussa LAANANI,^{a,b} Claire IMBAUD,^a Philippe TUPPIN,^b Claire POULALHON,^c Fabrice JOLLANT,^{d,e,f,g}

Joël COSTE,^{d,h,i} and Grégoire REY^a

Affiliations:

^a Centre for Epidemiology on Medical Causes of Death (CépiDc-Inserm), Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Strategy and Research Department, French National Health Insurance, Paris, France

^c Centre of Research in Epidemiology and Statistics, Inserm, Villejuif, France

^d Université de Paris, Paris, France

^e GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Sainte-Anne hospital, Paris, France

^f McGill Group for suicide studies, McGill University, Montréal, Canada

^g Nîmes university hospital (CHU), Nîmes, France

^h Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Biostatistics and Epidemiology unit, Cochin Hospital, Paris, France

ⁱ French National Public Health Agency, Saint-Maurice, France

Corresponding author: moussa.laanani@assurance-maladie.fr

ABSTRACT

Background: This study was designed to describe contacts with health services during the year before suicide death in France, and prevalent mental and physical conditions.

Methods: Data were extracted from the French National Health Data System (SNDS), which comprises comprehensive claims data for inpatient and outpatient care linked to the national causes-of-death registry. Individuals aged ≥ 15 years who died from suicide in France in 2013-2015 were included. Medical consultations, emergency room visits, and hospitalisations during the year preceding death were collected. Conditions were identified, and standardised prevalence ratios (SPRs) were estimated to compare prevalence rates in suicide decedents with those of the general population.

Results: The study included 19,144 individuals. Overall, 8.5% of suicide decedents consulted a physician or attended an emergency room on the day of death, 34.1% during the week before death, 60.9% during the month before death. Most contacts involved a general practitioner or an emergency room. During the month preceding suicide, 24.4% of individuals were hospitalised at least once. Mental conditions (36.8% of cases) were 7.9-fold more prevalent in suicide decedents than in the general population. The highest SPRs among physical conditions were for liver/pancreatic diseases (SPR=3.3) and epilepsy (SPR=2.7).

Limitations: The study population was restricted to national health insurance general scheme beneficiaries (76% of the population living in France).

Conclusions: Suicide decedents have frequent contacts with general practitioners and emergency departments during the last weeks before death. Improving suicide risk identification and prevention in these somatic healthcare settings is needed.

Key words: Suicide; Health services utilisation; Mental disorders; Somatic disorders.

INTRODUCTION

With 800,000 deaths each year in the world, suicide represents a major public health issue (WHO, n.d.). Identification of people at risk of suicide is crucial for prevention, but requires previous contact with someone able to help these people during the suicidal crisis period. Previous studies have shown that many people who subsequently died from suicide had had a contact with health services during the days and months preceding suicide. A literature review found that 33% of suicide decedents had contact with mental health services in the year before death and 20% in the month before death (Luoma et al., 2002). There is also evidence of excess mortality by suicide after a psychiatric hospitalisation, particularly during the first few weeks after discharge (Dougall et al., 2014; Goldacre et al., 1993; Ho, 2003; Luxton et al., 2013; Olfson et al., 2016; Qin and Nordentoft, 2005). More limited data are available concerning physical health service utilisation before suicide death. Given the association between physical conditions and suicide (Fang et al., 2012; Singhal et al., 2014; Walker et al., 2008), and the observation that most premature deaths among suicide attempters are due to natural causes (Bergen et al., 2012; Vuagnat et al., 2019), previous contacts of suicide decedents with non-psychiatric health services need to be more thoroughly investigated. Moreover, most previous studies examining contacts with health services before suicide death were conducted on relatively small samples of individuals (Andersen et al., 2000; Gairin et al., 2003; Deisenhammer et al., 2007a, 2007b; Turbelin et al., 2008; Denneson et al., 2010; Morrison and Laing, 2011; De Leo et al., 2013; O'Neill et al., 2019).

A previous study has shown the capacity of the French National Health Data System (SNDS, for *Système National des Données de Santé*), one of the world's largest health databases, to describe conditions and contacts with health services before death (Poulalhon et al., 2017). Recent linking of this database to the national causes-of-death registry now provides an opportunity to focus more specifically on suicide (Tuppin et al., 2017). As suicide mortality in France is one of the highest in Europe (Eurostat, n.d.), detailed description of contacts with health services before suicide death

may help to guide implementation of suicide prevention policies. In particular, data must be interpreted in the context of a country with excellent access to care and health insurance coverage. This French nationwide study was therefore designed to describe contacts with health services during the year before suicide death, and to compare the prevalent mental and physical conditions in these people to those of the general population.

METHODS

Data sources

The SNDS database (formerly known as SNIIRAM) consists of individual data from the National Health Insurance claims information system (DCIR), the national hospital discharge database (PMSI), and the national causes-of-death registry (BCMD). These databases provide detailed information on health insurance claims for inpatient (PMSI) and outpatient (DCIR) care, including hospitalisations, medical consultations and prescriptions, for 99% of the population living in France (about 67,000,000 people) (Tuppin et al., 2017). PMSI covers inpatient care in four settings: short-stay wards (somatic care including medicine, surgery, and obstetrics, and for which hospitalisations can last for one day to a few weeks); rehabilitation (long-stay hospitalisations following surgery for example); psychiatry (short- or long-stay hospitalisations); and hospital at home. Patients hospitalised for suicide attempts needing somatic care are hospitalised in “short-stay wards”, while those not needing somatic care are hospitalised in psychiatry. Inpatient psychiatric care may consist of either full-time or part-time hospitalisation (periods with regular short-term care in a psychiatric hospital). Medical causes of death are available in the national registry for all deaths occurring in France (Rey, 2016). DCIR and PMSI databases are linked by means of a unique anonymous number allocated to each individual. Linkage of causes-of-death registry to DCIR and PMSI is currently indirect and deterministic, using several common variables: full date of death, month and year of birth, gender, and place of residence. Further description of these databases and their use is available in Tuppin *et al.* (Tuppin et al., 2017).

This study was approved by the French data protection agency *Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés* (regulatory decision DR-2018-147).

Study population

The study population comprised individuals aged 15 years and over, who died by suicide, i.e. with an International Classification of Diseases (ICD)-10 code X60-X84 or Y87.0 as underlying cause of death, in France between 1st January 2013 and 31st December 2015. The study population was restricted to national health insurance general scheme beneficiaries because exhaustive information on the date of death, necessary for linkage to causes-of-death data, is only available in this insurance scheme. The general scheme is the largest health insurance scheme in France (covering 76% of persons living in France, and 61% of all deaths) (Poulalhon et al., 2017; Tuppin et al., 2017). The linkage rate to causes-of-death data is 94% in this population (Tanguy-Melac et al., 2019). This scheme covers employed workers, retired, unemployed, and disadvantaged people. Follow-up of beneficiaries is stable, as people rarely change insurance scheme. Other schemes are more specific and mainly concern farmers, self-employed workers, students and military personnel (Tuppin et al., 2017).

Variables and statistical methods

Outpatient medical consultations and emergency room visits

Medical consultations were identified from the DCIR database for private practice consultations, and from the PMSI database for hospital outpatient consultations. Statistical analyses were performed on the overall population, and stratified by gender and age-group. Consultations were categorised as follows: general practitioner, psychiatrist, other private practice specialist, and all hospital outpatient medical consultations (for which data concerning the physician's specialty are unreliable). Emergency room visits were identified from the PMSI database for public hospitals, and the DCIR database for private hospitals. Numbers and percentages of individuals consulting each of these physicians were estimated for the following periods: day of death, and week, month, quarter, and year before death. The mean number of each of these contacts per individual during the time period considered was also estimated. Diagnoses were not available for either medical consultations or emergency room visits.

In order to consider the day of suicide attempt instead of the day of death for individuals who died in hospital with a diagnostic code of suicide attempt, a sensitivity analysis was performed considering the date of admission to hospital as the reference instead of the date of death. The date of death was maintained for all other situations.

Place of hospital stay

Place of hospital stay was identified each day during the rolling 6 months before death, from admission and discharge dates available in the PMSI database. Statistical analyses were performed on the overall population, and stratified by gender and age-group. Places of stay identified were: short-stay wards following a suicide attempt (according to discharge diagnoses), short-stay wards for other reasons, full-time psychiatric hospitalisation, part-time psychiatric hospitalisation, rehabilitation, and hospital at home. Numbers of individuals in each place of stay were estimated each day during the rolling 6 months before death.

Suicide death among individuals hospitalised on the day of death may have occurred in hospital, or after discharge from hospital. Discharge mode was used to distinguish deaths in hospital from immediate post-discharge suicides for these individuals. A sensitivity analysis using the date of admission to a short-stay ward following a suicide attempt as the reference instead of the date of death was also performed for hospital stays.

Prevalent conditions

Prevalent conditions were identified using the SNDS mapping tool developed by French National Health Insurance in order to analyse and monitor morbidity burden on the basis of health care utilisation (Caisse nationale de l'Assurance maladie, n.d.; Tuppin et al., 2017). Algorithms combining inpatient diagnoses, information about long-term conditions eligible for 100% reimbursement of health care and pharmacy reimbursement claims have been defined to identify a list of non-exclusive conditions. These algorithms are applied annually to each general scheme beneficiary to determine

whether they have received care within a given calendar year for any of the defined conditions. All algorithms have been submitted to expert review, and are listed in Supplementary Table 1. In order to take the calendar definition of algorithms into account in this study (as the probability of identifying acute conditions would be lower for an individual who died in early January than an individual who died in late December), prevalent conditions were identified by using the variables of the SNDS mapping tool for both the year of death and the year before the year of death.

Standardised prevalence ratios (SPRs) were calculated to compare condition prevalence rates in suicide decedents with the prevalence rates of these conditions in 2014 in the general population (only national health insurance general scheme beneficiaries aged 15 years and over), which served as the reference group (reference rates were stratified by age and gender). SPR 95% confidence intervals (CI) were estimated using Breslow and Day's method (Breslow and Day, 1987). Condition-attributable fractions were calculated from the SPRs obtained, using Levin's method (Levin, 1953). These attributable fractions were applied to the annual number of suicide deaths in France during the study period in order to estimate annual numbers of suicide deaths attributable to each condition, under the assumptions of a causal association between the condition and suicide death and an identical attributable fraction between the various health insurance schemes.

Statistical analyses were performed with SAS Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

RESULTS

Description of the study population

Among the 27,928 suicide deaths registered in people aged 15 years or older in France between 2013 and 2015, 19,144 (68.5%) occurred in general scheme beneficiaries with claims data linked to causes-of-death data, and were included in this study. Sociodemographic characteristics of the study population according to the information available in death certificates are presented in Table 1. Three-quarters of suicide decedents were men, mainly aged 25 to 64 years. Sixty-four percent were single, widowed or divorced. Sixty-three percent died at home, 11.9% in hospital, and 10.4% in a public space.

Outpatient medical consultations and emergency room visits

Overall, 94% of individuals consulted a physician or attended an emergency department in the year before suicide death, including one-third during the week before suicide death (Table 2). Most of these visits were general practitioner consultations and, to a lesser extent, emergency room visits, and less frequently private psychiatrist consultations. More specifically, 89% of suicide decedents consulted a general practitioner in the year before death, 46% in the previous month, 21% in the previous week, and 5% on the day of death. Emergency room visit rates were: 46% in the year before death, 17% in the previous month, 10% in the previous week, and 2.4% on the day of death. Rates of private psychiatrist consultations were 16% in the year before death, 8% in the previous month, 3% in the previous week, and 0.3% on the day of death. Supplementary Table 2 presents these rates using the admission date to short-stay wards for fatal suicide attempt as index date for those individuals who died in this setting; the results of this analysis are consistent with those of the main analysis.

Supplementary Tables 3 and 4 present these rates stratified by gender and age-group, as well as the rates of emergency room visits distinguishing between visits followed by hospitalisation and those

not followed by hospitalisation. Physician visits were more frequent in women than in men; emergency room visits not followed by hospitalisation in short-stay wards were more frequent in younger age-groups. Consultations with a general practitioner or a medical specialist (except psychiatrists) were more frequent among people aged 65 years or older, and consultations with psychiatrists were twice as frequent in people aged 25-64 years than in younger and older age-groups.

Place of hospital stay

Figure 1 represents the places of hospital stay in the study population on a given day during the 6 months preceding suicide death (curves were almost flat between 6 and 12 months, and were cut at 6 months to enhance visibility for the last weeks before death). Daily rates of hospital stay in short-stay wards or psychiatric units increased slowly up until two weeks before death, beyond which time daily rates of stay in short-stay wards continued to rise, particularly in short-stay wards for suicide attempts, while daily rates of stay in psychiatric hospitals (either part-time or full-time) decreased. On the day of death, 13.0% (2489 individuals) were hospitalised, including 7.1% (1351) in short-stay wards for suicide attempt, 3.4% (649) in short-stay wards for other reasons, and 1.8% (336) in full-time psychiatric units. During the month preceding suicide, 24.4% (4677 individuals) were hospitalised at least once, including 8.6% (1655 individuals) in short-stay wards for suicide attempt, 11.0% (2103) in short-stay wards for other reasons, and 6.8% (1302) in full-time psychiatric units. During the 6 months preceding suicide, 41.9% (8026 individuals) were hospitalised at least once, including 12.1% (2321) in short-stay wards for suicide attempt, 26.6% (5096) in short-stay wards for other reasons, and 14.8% (2826) in full-time psychiatric units.

The discharge mode was identified for individuals who were hospitalised on the day of death in order to distinguish deaths in hospital from immediate post-discharge suicides (Supplementary Table 5). Among all individuals hospitalised on the day of suicide, 7.0% were discharged home. Among

individuals hospitalised full-time in a psychiatric unit on the day of suicide death, 29.2% were discharged home and 68.5% died in hospital.

Seven percent (1351) of suicide decedents were hospitalised in short-stay wards for suicide attempt on the day of death. Nine percent (1655) of suicide decedents were hospitalised at least once in short-stay wards for suicide attempt in the month before suicide death, 10% (1992) in the previous 3 months, and 14% (2740) in the previous 12 months. Death occurred after hospitalisation for more than one day for suicide attempt in 6% of the study population (1127). The sensitivity analysis taking the date of admission to hospital for suicide attempt as the reference date rather than the date of death is presented in Supplementary Figure 1. These results are consistent with those of the main analysis (daily rates of stay in psychiatric hospitals decreased during the two last weeks before suicide death in the main analysis and in the sensitivity analysis), suggesting fatal suicide behaviour during the two weeks after discharge from the psychiatric unit rather than immediate transfer to short-stay wards for suicide attempt. Supplementary Figure 2 replicates the main analysis stratified by gender and age-group, showing higher rates of daily hospital stays for women and older age-groups, while psychiatric hospitalisations were more frequent in younger age-groups.

Prevalent conditions

Table 3 presents the proportions of decedents presenting mental and physical conditions, and comparison with the general population of general scheme beneficiaries, after standardisation for age and gender, by means of SPR. Psychiatric conditions were present in 36.8% of the decedents (corresponding to an SPR of 7.9, i.e. psychiatric conditions were 7.9 times more prevalent in suicide decedents than in the general population), mainly mood disorders (27.3%) and substance abuse disorders (10.7%) followed by schizophrenia and psychotic disorders (7.8%), all with SPRs greater than 7.5. Most physical conditions were significantly more prevalent in the study population than in the general population, with the highest SPRs observed for liver and pancreatic diseases and epilepsy (3.3 and 2.7, respectively). Diabetes was the only condition observed less frequently among suicide

decedents. Annual numbers of suicide deaths in France, attributable to pre-existing conditions were 1845 for psychiatric disorders, 211 for chronic respiratory diseases, and lower for all other physical conditions.

DISCUSSION

This national population-based study – the largest to date to report health care utilisation before suicide death – reported a high rate of outpatient health care utilisation before suicide death, with 8.5% of suicide decedents consulting a physician (doctor's office or in hospital, or emergency room) on the day of death, 34.1% during the week before death, 60.9% during the month before death, and 94.2% during the year before death. Most outpatient contacts with health services involved general practitioners (46% at one month) and, to a lesser extent, emergency rooms (17%). Utilisation of health care services during the weeks before death was also reflected by increasing daily short-stay ward hospitalisation rates and increased rates of psychiatric admissions, except during the last two weeks before death, during which they declined. Of note, only contacts with physicians were taken into account here. Contacts with other healthcare providers including psychologists and social workers were not taken into account due to data availability. Levels of healthcare contacts prior to suicide may therefore be even higher in reality than reported here.

These results concerning outpatient visits are consistent with those of a previous study conducted in France, which found that 17%, 51%, and 95% of a sample of 105 suicide decedents and suicide attempters had consulted their general practitioner during the week, month, and year before their suicide attempt (Turbelin, 2007; Turbelin et al., 2008). Using a case-crossover design (in which individuals acted as their own control) (Maclure, 1991), these authors also showed that general practitioner consultations were more frequent during the weeks and months preceding suicide death than during earlier periods. Our results are also consistent with those of international studies. A study conducted in Minnesota (USA) reported 80% rates of medical consultations or emergency room visits during the year preceding suicide death in a group of 86 suicide decedents (Chock et al., 2015). In Alberta (Canada), 90% of 854 suicide decedents had contact with health services during the year preceding death (Morrison and Laing, 2011). In Australia, 77% of 261 suicide decedents consulted a general practitioner during the three months prior to death (De Leo et al., 2013). In

Denmark, 66% of 472 suicide decedents consulted a general practitioner during the month prior to death (Andersen et al., 2000). In England and Wales (UK), 39% of 219 suicide decedents attended an emergency room in the year prior to death (Gairin et al., 2003). In Québec (Canada), 82% of 8,851 suicide decedents consulted a physician, and 49% attended an emergency room during the year prior to death (Vasiliadis et al., 2014). In summary, suicide decedents frequently had contacts with primary care physicians during the last year and shortly before death, representing missed opportunities for suicide death prevention.

The daily rates of hospital stays increased slightly during the months preceding suicide death and up until two weeks before death, after which time the daily rates of hospital stays increased in all medical settings, particularly in short-stay wards following a suicide attempt, while admissions to psychiatric units (both part-time and full-time hospitalisations) decreased. This decreased rate of psychiatric admissions during the two weeks preceding death could be partly explained by immediate post-discharge suicides, as confirmed by the high rate of individuals hospitalised in a psychiatric unit and discharged home on the day of death (29% vs. 5% for people hospitalised in short-stay wards for reasons other than suicide attempt). This risk of suicide death shortly after discharge from a psychiatric unit is consistent with the results of several previous studies conducted in various countries (Appleby et al., 1999; Dougall et al., 2014; Ho, 2003; Olfson et al., 2016; Qin and Nordentoft, 2005). However, suicide deaths also occurred while people were hospitalised in psychiatric units, highlighting the need for specific suicide prevention measures both in hospital and following discharge.

Moreover, the progressive increase in short-stay ward hospitalisation rates for reasons other than suicide attempt may reflect the growing burden of the physical conditions of these individuals, which is consistent with the SPRs observed for physical conditions and the increasing rate of physician consultations and emergency room visits. Another possible explanation would be the physical expression of the individual's mental suffering, leading to somatic investigations and non-psychiatric

hospital admissions. Of note, suicide attempts accounted for only a small proportion of hospitalisations in short-stay wards up until two weeks before suicide death. Importantly, only 14% of suicide decedents were hospitalised for suicide attempt during the 12 months preceding death in our study population. Although a history of suicide attempt is widely recognized to be a major risk factor for suicide death (Cavanagh et al., 2003; Hawton and van Heeringen, 2009) and is used as a benchmark for secondary suicide prevention in several prevention policies (Carter et al., 2013; Duhem et al., 2018; Evans et al., 2005), only a small proportion of suicide decedents presented a history of hospitalisation for suicide attempt during the last year. Complementary approaches to the prevention of suicide deaths may be necessary, particularly in people presenting increasing mental as well as physical health care consumption, which may constitute a marker of help-seeking.

As expected, mental conditions (mood disorders, alcohol- and substance-related disorders, schizophrenia and psychotic disorders) were much more common among suicide decedents than in the general population. Given the specificity of the algorithms of the SNDS mapping tool for mental disorders (mainly based on hospital discharge diagnoses and long term diseases diagnoses), rates of mental disorders were likely to be underestimated in our study: 36.8% of suicide decedents were identified with prevalent psychiatric disorder in our study population while they were 88.8% in a meta-analysis of psychological autopsy studies in European countries (Arsenault-Lapierre et al., 2004). However, this underestimation was consistent between suicide decedents and the general population, as the same algorithm was used for all. This led to reduce bias in SPR estimation, and SPRs found for psychiatric disorders in our study were consistent with results of psychological autopsy studies (Conner et al., 2019). Our study also showed that physical conditions were more common among suicide decedents. Liver and pancreatic diseases were the physical conditions most strongly associated with suicide, but this association is likely to be confounded by alcohol use disorders. Neurological diseases (particularly epilepsy), cancers, and inflammatory and systemic diseases were also more common among suicide decedents, as previously reported (Bell et al., 2009; Brundin et al., 2017; Fang et al., 2012; Zhang et al., 2018). Diabetes was associated with lower suicide

mortality in this study, although it has been previously reported to be associated with an increased risk of suicidality (Elamoshy et al., 2018). This discrepancy may be explained, among other confounding factors, by the fact that, in our prevalent approach, people with recent onset of the disease were considered together with those with a very long history of the disease, who may present good resilience to their condition, or by the good medical follow-up of these patients in France. Our results also suggest that respiratory diseases (chronic respiratory diseases, pulmonary embolism, and lung cancer) were more prevalent in suicide decedents than in the general population, compared to other conditions. Lung cancer, which is one of the most highly stigmatised cancer sites (Marlow et al., 2010), was associated with the highest SPR of all cancers, consistent with the findings of a previous study (Fang et al., 2012). Further works are needed to confirm this higher risk of suicide in people with respiratory diseases compared to other physical conditions, and elucidate the mechanisms involved (Bolton et al., 2015; Giltay et al., 2010).

Our study takes full advantage of the strengths of the SNDS database (Tuppin et al., 2017). This nationwide database comprises comprehensive information on claims for inpatient and outpatient care, linked to the national causes-of-death registry database. We constituted a large population of suicide decedents (more than 19,000 individuals), for whom we identified contacts with health services during the 12 months preceding death as well as prevalent conditions. Contacts with health services were able to be studied precisely, by identifying daily hospitalisation rates according to the setting, and by distinguishing medical consultations from emergency room visits. Medical consultations were also described separately according to whether they were held in the doctor's office or in hospital, and, for office consultations, according to the practitioner's speciality. Moreover, 37 conditions (6 mental conditions and 31 physical conditions) were individually assessed in the overall study population, and not only in hospitalised subjects, by means of the SNDS mapping tool developed by French National Health Insurance (algorithms identifying diseases were defined from health care utilisation and have been submitted to expert review) (Caisse nationale de l'Assurance maladie, n.d.; Tuppin et al., 2017).

The main limitation of our study is that we had to restrict the study population to health insurance general scheme beneficiaries. Data on medical causes of death are now indirectly and deterministically linked to claims data by using several variables common to the databases, most importantly the date of death. Comprehensive information on date of death is only available in the SNDS for general scheme beneficiaries. Comprehensive information on date of death is not available in other health insurance schemes, but can be found in the discharge database for people who died in hospital. The inclusion of beneficiaries of other schemes for whom the date of death was available would therefore have resulted in overestimation of contacts with health services, especially hospitalisation rates. The proportion of men in the overall population of suicide deaths in France among people aged 15 years and older was slightly higher (75.7%) than in our study population (73.9%), with a higher proportion of men aged 65 years or older (22.6% vs. 19.6%). Places of death were similar in the two populations, but the proportion of married individuals was slightly higher (39.7%) than in our study population (37.8%). These differences could be explained by the exclusion of farmers' health insurance scheme beneficiaries (5% of the population living in France) (Tuppin et al., 2017). The general scheme covers more than three quarters of the population living in France (employed, unemployed, retired, and disadvantaged people). Certain occupational groups are covered by specific health insurance schemes, mainly farmers and self-employed workers, but also students, military personnel, and other occupational groups. All national health insurance schemes reimburse almost all medical care at the same rate for both public and private care, thus limiting differences in accessibility to health services across schemes. However, farmers (who represent 5% of the population living in France, and the second largest health insurance scheme after the general scheme) are known to be older than the general population and at higher risk of suicide death than other occupational groups in France (Cohidon et al., 2010). They also have higher difficulties to access health care (due to the lower density of health services in rural areas), and higher renouncement to health care (Beltran, 2017). Other excluded schemes are smaller and very heterogeneous in terms of occupations and suicide risk. These results, therefore, cannot be

generalised to these specific occupational groups. Numbers of suicide deaths attributable to psychiatric and physical conditions were estimated for the general French population (regardless of health insurance scheme), under the assumption of an identical attributable fraction between the various health insurance schemes (and a causal association between the condition and suicide death). Other limitations of this study are that diagnoses were not available for medical consultations and emergency room visits, and that medical consultations and emergency room visits in psychiatric hospitals, as well as private and hospital psychologist consultations (which are not reimbursed by French national health insurance) were not available in the database. The SNDS mapping tool proposes only a limited number of conditions, and does not allow more detailed assessment of certain conditions (for instance psoriasis, or the distinction between alcohol-related disorders and viral hepatitis). We only considered hospitalisations in short-stay wards for suicide attempt, as a previous study performed on the French inpatient database highlighted substantial under-reporting of suicide attempts in psychiatric hospitalisation diagnoses, as only 20% of patients hospitalised in short-stay wards for suicide attempt and then immediately transferred to a psychiatric unit indicated suicide attempt code among the psychiatric hospitalisation diagnoses (Chan Chee and Paget, 2017). Nevertheless, the most severe and life-threatening suicide attempts are managed in short-stay wards. Finally, this study reports the rates of contacts with health services. Further studies should investigate the patterns of individual care pathways.

The statistical rarity of suicide death and the high diversity of its risk factors (Franklin et al., 2017) may limit the predictability of suicide during contacts with health services. Furthermore, psychological autopsies found that suicide intent was communicated during the last contact with a health professional in only 22% of cases who had an appointment in the last month of life (Isometsä et al., 1995). However, results from our study may have implications for the implementation of suicide prevention strategies, such as tailored practical trainings to suicidal risk identification intended for health professionals. They highlighted that contacts with health services were more frequent as death approached, which is consistent with an acceleration of the suicidal process. An

increase in health services utilisation can thus represent a signal toward an increasing risk of suicidal behaviour. Furthermore, results stratified by gender and age-group showed that younger suicide decedents had more frequent contacts with health services through emergency room visits while older suicide decedents had more contacts with general practitioners and medical specialists other than psychiatrists. Middle-aged suicide decedents had twice as many contacts with psychiatrists as younger and older age-groups. These patterns can inform how to specifically target at-risk populations for suicide prevention through health services. However, men, who represented three quarters of suicide decedents in our study population, had lower rates of contacts with health services, making suicide prediction harder for them. Suicide preventive interventions should thus give particular attention to men, who benefit from fewer opportunities for suicide prevention in health services.

In conclusion, a high level of primary care utilisation and hospitalisations was observed during the very last weeks before suicide death. General practitioners and emergency rooms appear to be in the forefront of suicide prevention and should be targeted for suicide preventive interventions, particularly in individuals presenting mental conditions, but also physical conditions.

REFERENCES

Andersen, U.A., Andersen, M., Rosholm, J.U., Gram, L.F., 2000. Contacts to the health care system prior to suicide: a comprehensive analysis using registers for general and psychiatric hospital admissions, contacts to general practitioners and practising specialists and drug prescriptions. *Acta Psychiatr. Scand.* 102, 126–134. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.102002126.x>

Appleby, L., Shaw, J., Amos, T., McDonnell, R., Harris, C., McCann, K., Kiernan, K., Davies, S., Bickley, H., Parsons, R., 1999. Suicide within 12 months of contact with mental health services: national clinical survey. *BMJ* 318, 1235–1239. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7193.1235>

Arsenault-Lapierre, G., Kim, C., Turecki, G., 2004. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 4, 37. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-4-37>

Bell, G.S., Gaitatzis, A., Bell, C.L., Johnson, A.L., Sander, J.W., 2009. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia* 50, 1933–1942. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02106.x>

Beltran, G., 2017. [Explanations and Modes of Justification for Renouncing Care in a Rural-Agricultural Population. Roles and Adjustments in a Model of Traditional Masculinity]. *Rech. Sociol. Anthropol.* 87–107. <https://doi.org/10.4000/rsa.1822>

Bergen, H., Hawton, K., Waters, K., Ness, J., Cooper, J., Steeg, S., Kapur, N., 2012. Premature death after self-harm: a multicentre cohort study. *Lancet Lond. Engl.* 380, 1568–1574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61141-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61141-6)

Bolton, J.M., Walld, R., Chateau, D., Finlayson, G., Sareen, J., 2015. Risk of suicide and suicide attempts associated with physical disorders: a population-based, balancing score-matched analysis. *Psychol. Med.* 45, 495–504. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001639>

Breslow, N.E., Day, N.E., 1987. *Statistical Methods in Cancer Research. Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies.*, IARC Scientific Publications. WHO-IARC, Lyon.

Brundin, L., Bryleva, E.Y., Thirtamara Rajamani, K., 2017. Role of Inflammation in Suicide: From Mechanisms to Treatment. *Neuropsychopharmacology* 42, 271–283. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.116>

Caisse nationale de l'Assurance maladie, n.d. Cartographie des pathologies et des dépenses [WWW Document]. URL <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/index.php> (accessed 11.21.17).

Carter, G.L., Clover, K., Whyte, I.M., Dawson, A.H., D'Este, C., 2013. Postcards from the EDge: 5-year outcomes of a randomised controlled trial for hospital-treated self-poisoning. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 202, 372–380. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.112664>

Cavanagh, J.T.O., Carson, A.J., Sharpe, M., Lawrie, S.M., 2003. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol. Med.* 33, 395–405.

Chan Chee, C., Paget, L.-M., 2017. Le Recueil d'information médicalisé en psychiatrie (RIM-P) : un outil nécessaire pour la surveillance des hospitalisations suite à une tentative de suicide. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique* 65, 349–359. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2017.05.006>

Chock, M.M., Bommersbach, T.J., Geske, J.L., Bostwick, J.M., 2015. Patterns of Health Care Usage in the Year Before Suicide: A Population-Based Case-Control Study. *Mayo Clin. Proc.* 90, 1475–1481. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.023>

Cohidon, C., Santin, G., Geoffroy-Perez, B., Imbernon, E., 2010. [Suicide and occupation in France]. *Rev. Dépidémiologie Santé Publique* 58, 139–150. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2010.01.001>

Conner, K.R., Bridge, J.A., Davidson, D.J., Pilcher, C., Brent, D.A., 2019. Metaanalysis of Mood and Substance Use Disorders in Proximal Risk for Suicide Deaths. *Suicide Life. Threat. Behav.* 49, 278–292. <https://doi.org/10.1111/sltb.12422>

- De Leo, D., Draper, B.M., Snowden, J., Kölves, K., 2013. Contacts with health professionals before suicide: Missed opportunities for prevention? *Compr. Psychiatry* 54, 1117–1123. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.05.007>
- Deisenhammer, E.A., Huber, M., Kemmler, G., Weiss, E.M., Hinterhuber, H., 2007a. Psychiatric hospitalizations during the last 12 months before suicide. *Gen. Hosp. Psychiatry* 29, 63–65. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2006.09.007>
- Deisenhammer, E.A., Huber, M., Kemmler, G., Weiss, E.M., Hinterhuber, H., 2007b. Suicide victims' contacts with physicians during the year before death. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 257, 480–485. <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0751-1>
- Denneson, L.M., Basham, C., Dickinson, K.C., Crutchfield, M.C., Millet, L., Shen, X., Dobscha, S.K., 2010. Suicide Risk Assessment and Content of VA Health Care Contacts Before Suicide Completion by Veterans in Oregon. *Psychiatr. Serv.* 61, 1192–1197. <https://doi.org/10.1176/ps.2010.61.12.1192>
- Dougall, N., Lambert, P., Maxwell, M., Dawson, A., Sinnott, R., McCafferty, S., Morris, C., Clark, D., Springbett, A., 2014. Deaths by suicide and their relationship with general and psychiatric hospital discharge: 30-year record linkage study. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 204, 267–273. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.122374>
- Duhem, S., Berrouguet, S., Debien, C., Ducrocq, F., Demarty, A.L., Messiah, A., Courtet, P., Jehel, L., Thomas, P., Deplanque, D., Danel, T., Walter, M., Notredame, C.-E., Vaiva, G., 2018. Combining brief contact interventions (BCI) into a decision-making algorithm to reduce suicide reattempt: the Vigilans study protocol. *BMJ Open* 8, e022762. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022762>
- Elamoshy, R., Bird, Y., Thorpe, L., Moraros, J., 2018. Risk of Depression and Suicidality among Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 7. <https://doi.org/10.3390/jcm7110445>

Eurostat, n.d. Official European statistics [WWW Document]. Eurostat. URL <https://ec.europa.eu/eurostat/data/browse-statistics-by-theme> (accessed 1.4.20).

Evans, J., Evans, M., Morgan, H.G., Hayward, A., Gunnell, D., 2005. Crisis card following self-harm: 12-month follow-up of a randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 187, 186–187. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.2.186>

Fang, F., Fall, K., Mittleman, M.A., Sparén, P., Ye, W., Adami, H.-O., Valdimarsdóttir, U., 2012. Suicide and cardiovascular death after a cancer diagnosis. *N. Engl. J. Med.* 366, 1310–1318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110307>

Franklin, J.C., Ribeiro, J.D., Fox, K.R., Bentley, K.H., Kleiman, E.M., Huang, X., Musacchio, K.M., Jaroszewski, A.C., Chang, B.P., Nock, M.K., 2017. Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analysis of 50 years of research. *Psychol. Bull.* 143, 187–232. <https://doi.org/10.1037/bul0000084>

Gairin, I., House, A., Owens, D., 2003. Attendance at the accident and emergency department in the year before suicide: Retrospective study. *Br. J. Psychiatry* 183, 28–33. <https://doi.org/10.1192/bjp.183.1.28>

Giltay, E.J., Zitman, F.G., Menotti, A., Nissinen, A., Jacobs, D.R., Adachi, H., Kafatos, A., Kromhout, D., Seven Countries Study Group, 2010. Respiratory function and other biological risk factors for completed suicide: 40 years of follow-up of European cohorts of the Seven Countries Study. *J. Affect. Disord.* 120, 249–253. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.03.022>

Goldacre, M., Seagroatt, V., Hawton, K., 1993. Suicide after discharge from psychiatric inpatient care. *The Lancet*, Originally published as Volume 2, Issue 8866 342, 283–286. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91822-4](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91822-4)

Hawton, K., van Heeringen, K., 2009. Suicide. *Lancet* 373, 1372–1381.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60372-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60372-X)

Ho, T.-P., 2003. The suicide risk of discharged psychiatric patients. *J. Clin. Psychiatry* 64, 702–707.

Isometsä, E.T., Heikkinen, M.E., Marttunen, M.J., Henriksson, M.M., Aro, H.M., Lönnqvist, J.K., 1995. The last appointment before suicide: is suicide intent communicated? *Am. J. Psychiatry* 152, 919–922. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.919>

Levin, M.L., 1953. The occurrence of lung cancer in man. *Acta - Unio Int. Contra Cancrum* 9, 531–541.

Luoma, J.B., Martin, C.E., Pearson, J.L., 2002. Contact with mental health and primary care providers before suicide: a review of the evidence. *Am. J. Psychiatry* 159, 909–916.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.6.909>

Luxton, D.D., Trofimovich, L., Clark, L.L., 2013. Suicide risk among US Service members after psychiatric hospitalization, 2001-2011. *Psychiatr. Serv. Wash. DC* 64, 626–629.
<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201200413>

Maclure, M., 1991. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am. J. Epidemiol.* 133, 144–153.

Marlow, L.A.V., Waller, J., Wardle, J., 2010. Variation in blame attributions across different cancer types. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 19, 1799–1805. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-1298>

Morrison, K.B., Laing, L., 2011. Adults' use of health services in the year before death by suicide in Alberta. *Health Rep.* 22, 15–22.

Olfson, M., Wall, M., Wang, S., Crystal, S., Liu, S.-M., Gerhard, T., Blanco, C., 2016. Short-term Suicide Risk After Psychiatric Hospital Discharge. *JAMA Psychiatry* 73, 1119–1126.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2035>

O'Neill, S., Graham, B., Ennis, E., 2019. Prescribed pain and mental health medication prior to suicide: A population based case control study. *J. Affect. Disord.* 246, 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.018>

Poulalhon, C., Rotelli-Bihet, L., Raso, C., Aubry, R., Fagot-Campagna, A., Tuppin, P., 2017. Deaths in France: Characteristics, place of death, hospitalisations and use of palliative care during the year before death. *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* <https://doi.org/10.1016/j.respe.2017.06.008>

Qin, P., Nordentoft, M., 2005. Suicide risk in relation to psychiatric hospitalization: evidence based on longitudinal registers. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 427–432. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.4.427>

Rey, G., 2016. Les données des certificats de décès en France : processus de production et principaux types d'analyse. *Rev. Médecine Interne* 37, 685–693. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.01.011>

Singhal, A., Ross, J., Seminog, O., Hawton, K., Goldacre, M.J., 2014. Risk of self-harm and suicide in people with specific psychiatric and physical disorders: comparisons between disorders using English national record linkage. *J. R. Soc. Med.* 107, 194–204. <https://doi.org/10.1177/0141076814522033>

Tanguy-Melac, A., De Roquefeuil, L., Bounebache, S.-K., Gastaldi-Ménager, C., Rey, G., Tuppin, P., 2019. Causes de décès en 2015 des personnes du régime général prises en en charge pour cancer en 2014–2015 selon leur lieu de décès : utilisation du Système national des données de santé. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique, Ile Congrès national Emois Colloque organisé par l'Association Evaluation, management, organisation, santé (Emois) Livre des résumés présentés au congrès 67, S102.* <https://doi.org/10.1016/j.respe.2019.01.084>

Tuppin, P., Rudant, J., Constantinou, P., Gastaldi-Ménager, C., Rachas, A., de Roquefeuil, L., Maura, G., Caillol, H., Tajahmady, A., Coste, J., Gissot, C., Weill, A., Fagot-Campagna, A., 2017. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS)

in France. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 65 Suppl 4, S149–S167.
<https://doi.org/10.1016/j.respe.2017.05.004>

Turbelin, C., 2007. *Recours au médecin généraliste avant un acte suicidaire: étude épidémiologique rétrospective en cas-croisé*. Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.

Turbelin, C., Jehel, L., Boelle, P.-Y., Kieffer, A., Blanchon, T., Flahault, A., 2008. *Recours au médecin généraliste avant un acte suicidaire*. *Rev. Epidémiologie Santé Publique* 56, 292.

Vasiliadis, H.-M., Ngamini-Ngui, A., Lesage, A., 2014. *Factors Associated With Suicide in the Month Following Contact With Different Types of Health Services in Quebec*. *Psychiatr. Serv.* 66, 121–126.
<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400133>

Vuagnat, A., Jollant, F., Abbar, M., Hawton, K., Quantin, C., 2019. *Recurrence and mortality 1 year after hospital admission for non-fatal self-harm: a nationwide population-based study*. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 1–10. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000039>

Walker, J., Waters, R.A., Murray, G., Swanson, H., Hibberd, C.J., Rush, R.W., Storey, D.J., Strong, V.A., Fallon, M.T., Wall, L.R., Sharpe, M., 2008. *Better off dead: suicidal thoughts in cancer patients*. *J. Clin. Oncol.* 26, 4725–4730. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.8844>

WHO, n.d. *WHO Mortality Database [WWW Document]*. WHO. URL http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/ (accessed 8.6.18).

Zhang, C., Byrne, G., Lee, T., Singer, J., Giustini, D., Bressler, B., 2018. *Incidence of Suicide in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 1, 107–114. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy025>

TABLES

Table 1: Sociodemographic characteristics of the study population (N=19,144), according to the information available in death certificates.

	Number	%
Year of death		
2013	6,482	33.9
2014	6,304	32.9
2015	6,358	33.2
Age and gender		
<i>Men</i>		
	14,137	73.9
15-24	588	3.1
25-49	5,839	30.5
50-64	3,952	20.6
65 and older	3,758	19.6
<i>Women</i>		
	5,007	26.2
15-24	220	1.2
25-49	1,715	9.0
50-64	1,632	8.5
65 and older	1,440	7.5
Place of death		
Home	12,010	62.7
Hospital	2,276	11.9
Retirement home	207	1.1
Public space	1,987	10.4
Other, unspecified or missing information	2,664	13.9
Marital status		
Single	6,952	36.3
Married	7,232	37.8
Widowed	1,937	10.1
Divorced	3,021	15.8
Missing information	2	0.01

Table 2: Outpatient medical consultations and emergency room visits during the year preceding suicide death

Time before death	Number of individuals	Number of visits per individual:	Percentage of individuals in the study population
		Mean (median [IQR])	
<i>All types of medical consultations and emergency room visits</i>			
Day of death	1,618	1.00 (1 [1; 1])	8.5%
Week (7 days)	6,529	1.41 (1 [1; 1])	34.1%
Month (28 days)	11,665	2.49 (2 [1; 3])	60.9%
Quarter (90 days)	15,494	5.41 (4 [2; 6])	80.9%
Year (365 days)	18,030	16.30 (11 [5; 20])	94.2%
<i>General practitioner consultations</i>			
Day of death	968	1.00 (1 [1; 1])	5.1%
Week (7 days)	4,042	1.18 (1 [1; 1])	21.1%
Month (28 days)	8,835	1.67 (1 [1; 2])	46.2%
Quarter (90 days)	13,549	3.08 (2 [1; 4])	70.8%
Year (365 days)	17,080	8.70 (7 [3; 12])	89.2%
<i>Private psychiatrist consultations</i>			
Day of death	52	1.00 (1 [1; 1])	0.3%
Week (7 days)	601	2.07 (1 [1; 2])	3.1%
Month (28 days)	1,450	3.87 (1 [1; 3])	7.6%
Quarter (90 days)	2,156	8.80 (3 [2; 8])	11.3%
Year (365 days)	3,070	21.6 (9 [3; 27])	16.0%
<i>Other private specialist physician consultations</i>			
Day of death	76	1.00 (1 [1; 1])	0.4%
Week (7 days)	1,012	1.36 (1 [1; 1])	5.3%
Month (28 days)	2,973	1.78 (1 [1; 2])	15.5%
Quarter (90 days)	6,272	2.64 (2 [1; 3])	32.8%
Year (365 days)	12,147	5.09 (3 [1; 6])	63.5%
<i>Public hospital outpatient consultations (all medical specialities)</i>			
Day of death	182	1.00 (1 [1; 1])	1.0%
Week (7 days)	863	1.08 (1 [1; 1])	4.5%
Month (28 days)	2,044	1.26 (1 [1; 1])	10.7%
Quarter (90 days)	4,166	1.68 (1 [1; 2])	21.8%
Year (365 days)	8,180	2.78 (2 [1; 3])	42.7%
<i>Emergency room visits in short-stay ward setting*</i>			
Day of death	465	1.00 (1 [1; 1])	2.4%
Week (7 days)	1,853	1.07 (1 [1; 1])	9.7%
Month (28 days)	3,206	1.20 (1 [1; 1])	16.7%
Quarter (90 days)	5,137	1.43 (1 [1; 2])	26.8%
Year (365 days)	8,855	2.01 (1 [1; 2])	46.3%

* Including emergency room visits followed by hospitalisation.

Table 3: Prevalent conditions of the study population (N=19,144), standardised prevalence ratios compared to the general population, and annual attributable number of suicide deaths in France.

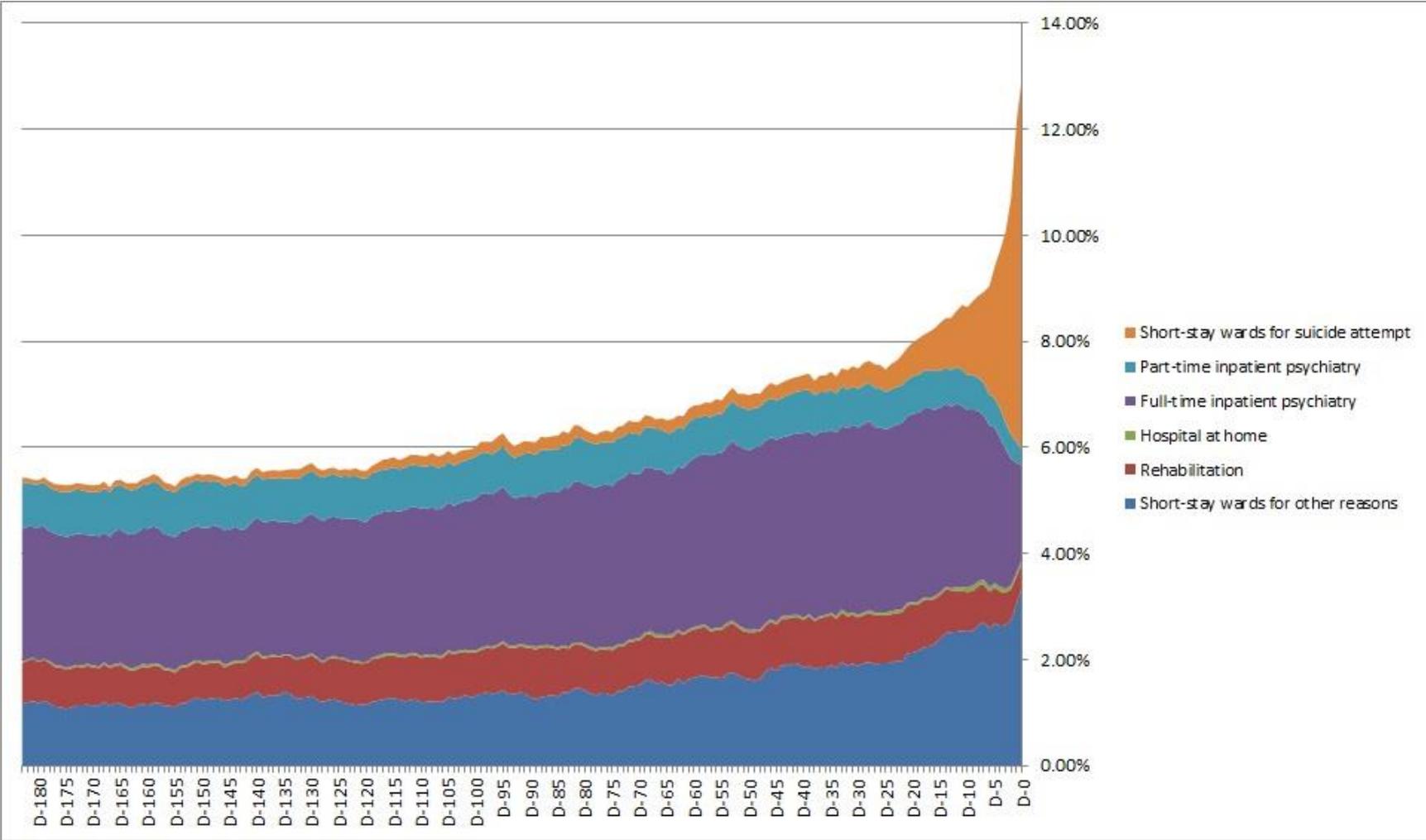
Condition	Number	%	Men (%)	Median age [IQR]	SPR (95% CI)	Attributable fraction (%)	Annual attributable number (95% CI)
Psychiatric disorder	7,051	36.8	62.1	51 [42-62]	7.9 (7.7; 8.1)	19.8	1,845 (1,805; 1,885)
Mood disorders (including depressive and bipolar disorders)	5,220	27.3	57.1	53 [44-64]	10.4 (10.1; 10.7)	16.1	1,500 (1,463; 1,538)
Substance abuse disorders (drug, alcohol, cannabis)	2,043	10.7	75.1	47 [38-55]	11.2 (10.7; 11.7)	5.03	469 (448; 490)
Schizophrenia and other psychotic disorders	1,490	7.8	66.4	45 [35-55]	7.5 (7.1; 7.9)	4.42	412 (389; 435)
Pervasive and specific psychotic disorders	64	0.3	54.7	39 [21-56]	3.5 (2.7; 4.5)	0.50	47 (32; 65)
Intellectual disabilities	47	0.2	76.6	49 [37-57]	0.9 (0.6; 1.1)	-0.03	-3 (-8; 3)
Other psychiatric and behavioural disorders	2,082	10.9	56.8	50 [40-60]	10.5 (10.1; 11)	6.24	581 (556; 608)
Cancer (including solid and haematological malignancies)	1,066	5.6	80.1	73 [63-82]	1.4 (1.3; 1.5)	0.71	66 (52; 81)
Female breast cancer	86	0.4	0.0	61 [52-73]	1.6 (1.3; 1.9)	0.33	31 (14; 51)
Colorectal cancer	124	0.6	84.7	75 [68-82]	1.5 (1.3; 1.8)	0.10	9 (5; 14)
Lung cancer	100	0.5	80.0	68 [58-78]	1.7 (1.4; 2.1)	0.10	9 (5; 14)
Prostate cancer	210	1.1	100	78 [69-84]	1.1 (0.9; 1.3)	0.06	5 (-3; 14)
Other malignant neoplasms (including haematological)	618	3.2	84.1	73 [63-81]	1.5 (1.3; 1.6)	0.48	44 (34; 56)
Cardiovascular and cerebrovascular disease	3,126	16.3	80.1	73 [59-83]	1.2 (1.2; 1.3)	1.55	144 (119; 170)
Ischaemic heart disease	1,212	6.3	86.3	74 [62-82]	1.1 (1; 1.1)	0.14	13 (-2; 28)
Cerebrovascular disease	607	3.2	78.6	72 [56-82]	1.4 (1.3; 1.6)	0.51	47 (35; 60)
Heart failure	707	3.7	79.5	80 [68-86]	1.7 (1.6; 1.8)	0.75	70 (58; 83)
Peripheral vascular disease	587	3.1	87.6	71 [61-81]	1.4 (1.3; 1.5)	0.37	34 (24; 45)
Cardiac arrhythmia	1,241	6.5	79.6	78 [65-85]	1.5 (1.4; 1.6)	1.07	99 (84; 116)
Valvular heart disease	322	1.7	78.6	81 [69-86]	1.5 (1.4; 1.7)	0.29	27 (19; 36)
Acute pulmonary embolism	61	0.3	62.3	69 [56-81]	2.4 (1.9; 3.1)	0.09	8 (5; 12)
Other cardiovascular diseases	170	0.9	82.4	71 [58-81]	0.8 (0.7; 1)	-0.06	-6 (-10; 0)
Dementia and neurological disease	997	5.2	65.9	67 [51-80]	1.4 (1.3; 1.5)	0.98	91 (73; 111)
Dementia (including Alzheimer's disease)	306	1.6	61.8	81 [74-85]	0.9 (0.8; 1)	-0.10	-9 (-18; 1)
Parkinson's disease	243	1.3	70.8	78 [68-83]	1.5 (1.4; 1.8)	0.22	21 (14; 29)
Multiple sclerosis	39	0.2	30.8	50 [42-57]	1.2 (0.8; 1.6)	0.03	2 (-3; 9)
Paraplegia or tetraplegia	68	0.4	70.6	55 [47-67]	1.8 (1.4; 2.2)	0.10	9 (5; 15)
Myopathic and myasthenic syndromes	14	0.1	35.7	54 [49-69]	0.9 (0.5; 1.4)	-0.01	-1 (-3; 2)
Epilepsy	314	1.6	70.4	51 [42-60]	2.7 (2.4; 3)	0.77	72 (60; 85)
Other neurological diseases	103	0.5	63.1	57 [48-67]	1.3 (1.1; 1.6)	0.07	7 (1; 13)
Diabetes	1,568	8.2	78.4	67 [58-78]	0.8 (0.7; 0.8)	-1.33	-124 (-143; -105)

Condition	Number	%	Men (%)	Median age [IQR]	SPR (95% CI)	Attributable fraction (%)	Annual attributable number (95% CI)
Chronic respiratory diseases (including asthma and COPD)	1,839	9.6	71.4	62 [50-77]	1.4 (1.4; 1.5)	2.26	211 (180; 242)
Inflammatory and systemic diseases	399	2.1	61.7	59 [49-75]	1.3 (1.2; 1.4)	0.37	34 (20; 49)
Inflammatory bowel diseases	119	0.6	69.7	54 [44-66]	1.3 (1.1; 1.5)	0.11	10 (2; 18)
Rheumatoid arthritis and related arthropathies	110	0.6	48.2	67 [56-79]	1.2 (1; 1.4)	0.08	7 (0; 16)
Ankylosing spondylitis and related arthropathies	97	0.5	72.2	53 [44-65]	1.3 (1; 1.5)	0.07	7 (1; 13)
Systemic and connective tissue diseases	97	0.5	53.6	64 [54-77]	1.6 (1.3; 1.9)	0.15	14 (7; 23)
Rare diseases	62	0.3	80.6	62 [50-75]	1.1 (0.8; 1.4)	0.01	1 (-4; 8)
Metabolic disorders or amyloidosis	42	0.2	83.3	66 [50-76]	1 (0.7; 1.4)	0.00	0 (-4; 5)
Haemophilia and coagulation defects	20	0.1	75.0	59 [44-74]	1.2 (0.8; 1.9)	0.01	1 (-1; 5)
HIV infection	89	0.5	86.5	49 [42-54]	1.3 (1; 1.6)	0.06	6 (1; 11)
End-stage renal disease	48	0.3	83.3	71 [60-79]	1 (0.7; 1.3)	0.00	0 (-3; 4)
Liver and pancreatic diseases (including chronic and acute failures)	924	4.8	74.8	53 [45-62]	3.3 (3.1; 3.6)	1.92	179 (163; 196)

CI: Confidence Interval; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; HIV: Human Immunodeficiency Virus; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision; LTD: Long-Term Disease; SNDS: French National Health Data System (*Système National des Données de Santé*); SPR: Standardised Prevalence Ratio. The general population used for comparison was composed exclusively of national health insurance general scheme beneficiaries. Annual attributable numbers were estimated for all health insurance schemes combined.

FIGURES

Figure 1: Place of hospital stay in the study population on a given day during the 6 months preceding suicide death (N=19,144)



Titre : Étude des relations entre l'état de santé, sa prise en charge et le décès par suicide à partir du Système national des données de santé

Mots clés : Suicide, Système national des données de santé (SNDS), inférence causale, pathologies prévalentes, contacts avec le système de soins, pharmacoépidémiologie

Résumé : Le suicide représente un problème de santé publique majeur en France avec près de 10 000 décès prématurés chaque année. L'étude des déterminants du suicide est complexe. Il s'agit d'un phénomène plurifactoriel, pouvant être influencé par des éléments personnels et/ou environnementaux, bio-médicaux et/ou socio-économiques. La présence de pathologies (psychiatriques ou somatiques) chez l'individu joue un rôle important. Les pathologies psychiatriques peuvent se compliquer de processus suicidaires (idées suicidaires, pouvant être suivies de comportements suicidaires, puis d'un décès par suicide). Pour les pathologies somatiques, la maladie peut impacter de manière importante la qualité de vie de l'individu, favorisant des processus suicidaires, et ainsi des décès par suicide. Des troubles

psychiatriques peuvent ainsi compliquer les maladies somatiques, et constituer une étape vers la survenue de processus suicidaires. Les maladies somatiques peuvent également survenir chez des individus souffrant de troubles psychiatriques, et favoriser le déclenchement de processus suicidaires. Pour les pathologies psychiatriques comme somatiques, les processus suicidaires peuvent également être la conséquence d'effets indésirables des traitements médicamenteux. Il est alors souvent difficile de dénouer le rôle du traitement et de la pathologie traitée. Ce travail de thèse visait à étudier les relations complexes entre pathologies et suicide, à partir des données du Système national des données de santé (SNDS).

Title: Studying Relationships Between Health Status, Care and Suicide Death Using the French National Health Data System (SNDS)

Keywords: Suicide, French National Health Data System (SNDS), causal inference, preexisting conditions, contacts with health services, pharmacoepidemiology

Abstract: Suicide is a major public health problem in France, with nearly 10,000 premature deaths each year. Studying the determinants of suicide is complex. It is a multi-factorial phenomenon, which can be influenced by personal and/or environmental, biomedical and/or socio-economic factors. The presence of diseases (psychiatric or physical) in the individual plays an important role. Psychiatric pathologies can be complicated by suicidal processes (suicidal ideation, which may be followed by suicidal behaviour and then death by suicide). For physical diseases, the disease can have a significant impact on the quality of life of the individual, favouring suicidal processes, and thus death by suicide. Psychiatric

disorders can thus worsen physical illnesses and be a step towards the occurrence of suicidal processes. Physical diseases can also occur in individuals suffering from psychiatric disorders, and can trigger suicidal processes. For both psychiatric and physical diseases, suicidal processes can also be the consequence of adverse effects of drug treatments. In such cases, it is often difficult to disentangle the role of the treatment and that of the pathology being treated. The aim of this thesis was to study the complex relationships between diseases and suicide death, using data from the French National Health Data System (SNDS).